

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局(43)国際公開日  
2005年10月6日 (06.10.2005)

PCT

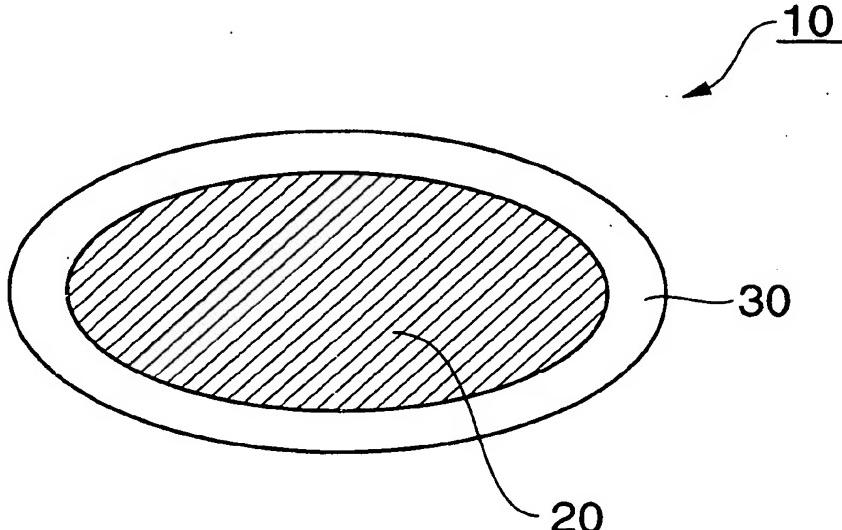
(10)国際公開番号  
WO 2005/092336 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/4439,  
9/14, 9/36, 9/62, 47/06, 47/10, 47/12, 47/14, 47/32, 47/38,  
A61P 1/04, C07D 401/12
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005217
- (22) 国際出願日: 2005年3月23日 (23.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-093506 2004年3月26日 (26.03.2004) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川4-6-10 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 吉武 孝 (YOSHITAKE, Takashi) [JP/JP]; 〒5016024 岐阜県各務原市川島竹早町1エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP). 水野 满 (MIZUNO, Mitsuru) [JP/JP]; 〒5016024 岐阜県各務原市川島竹早町1エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP). 諸島 健二 (MOROSHIMA, Kenji) [JP/JP]; 〒5016024 岐阜県各務原市川島竹早町1エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP). 青木 茂 (AOKI, Shigeru) [JP/JP]; 〒5016024 岐阜県各務原市川島竹早町1エーザイ株式会社 川島工園内 Gifu (JP).
- (74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒1066123 東京都港区六本木6-10-1 六本木ヒルズ森タワー23階 TM I 総合法律事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,

/続葉有/

(54) Title: CONTROLLED-LEACHING PREPARATION AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54)発明の名称: 溶出制御製剤とその製造方法



(57) Abstract: Controlled-leaching preparations containing a physiologically active substance unstable in acids, in particular, pulsed-leaching preparations being slight in lag time fluctuation and enhanced in reliability of leaching performance. There are disclosed controlled-leaching preparations comprising core (1) containing a physiologically active substance unstable in acids and a disintegrant and controlled-leaching coating (2) covering the core and containing a water-insoluble polymer, an enteric polymer and a fat-soluble wax.

/続葉有/

WO 2005/092336 A1



NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

OAPI (BE, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

---

(57) 要約: 本発明の目的は、酸に不安定な生理活性物質を含有する溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤において、lag timeの変動が少なく、溶出特性の確実性が高い製剤を提供する。本発明は、1) 酸に不安定な生理活性物質および崩壊剤を含有する核と、2) 前記核を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを含有する溶出制御皮膜と、を含む溶出制御製剤を開示する。

## 明細書

### 溶出制御製剤とその製造方法

#### 技術分野

[0001] 本発明は、溶出制御製剤に係り、より詳細には、酸に不安定な生理活性物質の一つである胃酸分泌抑制剤を含有する溶出制御製剤の一類型であるパルス溶出製剤に関する。

#### 背景技術

[0002] 従来から、酸に不安定な生理活性物質の内服固体製剤化においては、通常、胃内での分解を抑制し、中性一アルカリ性pHである腸内で生理活性物質が溶出するよう、腸溶性製剤とすることが行われている。また、酸に不安定な生理活性物質の安定性を確保するために、アルカリ性添加剤をさらに適宜添加することも行われている。

[0003] 酸に不安定な生理活性物質としては、たとえば、プロトンポンプ阻害作用を有し、胃酸分泌を強力に抑制するベンズイミダゾール系化合物がよく知られている。具体的には、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールまたはパントプラゾール等では、必要に応じて、アルカリ性添加剤を配合し、腸溶性製剤として用いられている。その作用はヒスタミン $H_2$ 受容体拮抗剤と比較して、強力かつ持続的であり、通常1日1回投与である。

[0004] しかしながら、患者の病状によっては、プロトンポンプ阻害作用を有するベンズイミダゾール系化合物に、さらなる長時間の徐放性を持たせて血中濃度を維持することにより、朝服用して夜間の胃酸分泌抑制等の治療効果にも優れる、夜間の治療効果をさらに上げた溶出制御製剤が望まれる場合もある。

[0005] 患者の症状に応じて選択可能であり、薬効持続時間がより長い溶出制御製剤を製造する際には、ベンズイミダゾール系化合物を含有する核に腸溶性基剤のみでコーティングしても徐放性を得ることは困難である。また、ベンズイミダゾール系化合物を含有する核に、水不溶性高分子のみでコーティングすると、胃酸中でベンズイミダゾール系化合物が分解する可能性がある。

[0006] 他の徐放化の方策として、ベンズイミダゾール系化合物を高級アルコールや脂肪

酸エステル類とマトリックスを形成させて徐放化を図ることが報告されているが(たとえば、特許文献1参照)、胃内で胃酸によるベンズイミダゾール系化合物の分解が懸念される。また、オメプラゾール含有製剤の腸溶性皮膜の内側に溶出制御膜を設けた徐放性製剤が開示されている(たとえば、特許文献2参照)。しかし、酸に不安定な生理活性物質は、酸性および中性条件下では徐々に分解するため、消化管内で徐々に溶出した生理活性物質が分解しがちな徐放性製剤よりも、中性または弱アルカリ性pHである小腸から大腸近辺で酸に不安定な生理活性物質をパルス的に放出できるパルス溶出製剤が望まれている。

[0007] そこで、溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤においては、その溶出の確実性の確保が重要となる。内服後の溶出制御製剤は、錠剤、顆粒剤、細粒剤等の形状をある程度保持しながら、口腔、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、結腸を順に移動していく。この消化管内移動時間は、人による個体差、食事の種類や量による変動があり、0~2時間と言われているが、小腸ではバラツキは少なく、通常、3時間程度であることが知られている。しかしながら、消化管内のpHは、1~8程度まで変動し個人差も大きく制御が難しいため、溶出制御製剤においては、消化管内pHによる溶出の変動を小さくする製剤設計とすることが望ましい。すなわち、消化管内のpHは、小腸上部では約6.8、大腸では約7.4と言われており、pHの変動により、製剤服用後からパルス溶出するまでの時間(lag time)が大きく変動すると、所望する時間にパルス溶出させることができないため、確実な治療効果を得ることが困難になる。また、製造Lot内およびLot間による溶出lag timeの変動が生じにくい製剤が要望されている。

[0008] ところで、酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性高分子と水不溶性高分子を含有する皮膜を施した溶出制御製剤が開示され(たとえば、特許文献3参照)、また、薬物および水膨潤性物質を含有する芯物質を腸溶性高分子および水不溶性高分子を含有する皮膜で被覆した溶出制御製剤が開示されている(たとえば、特許文献4参照)。しかしながら、これらの先行技術により製造された製剤でも、生理活性物質の溶出lag timeが変動する場合があり、上述の観点から、より一層、溶出lag timeの変動が少なく、溶出特性の確実性が高い製剤が求められている。

特許文献1:国際公開WO 00/74654号公報

特許文献2:国際公開WO 99/32091号公報

特許文献3:国際公開WO 03/043661号公報

特許文献4:特開2001-55322号公報

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0009] 前述のように、酸に不安定な生理活性物質を含有する溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤において、溶出lag timeの変動が少なく、溶出特性の確実性が高い製剤が求められている。すなわち、同一試験液において、ロット内およびロット間の経時的溶出率および溶出lag time変動が少なく、また、種々pHの試験液においても、pHの変化による溶出率および溶出lag timeの変動が少ない溶出制御製剤が求められている。さらに、パルス製剤の核には崩壊剤が添加される場合が多く、吸湿して核が膨潤してパルス皮膜に亀裂が生じるため、パルス機能が滅殺される。そこで、高湿度条件下に晒されても、パルス皮膜に亀裂が生じない製剤も求められている。

### 課題を解決するための手段

[0010] 以上のような状況に鑑み、本発明者らは、酸に不安定な生理活性物質を含有する溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤において、溶出lag timeの変動が少ない溶出制御製剤を探索すべく鋭意検討を行った。その結果、以下に示す構成により初期の目的を達成できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0011] すなわち、第一の態様では、本発明は、

[1] 1)酸に不安定な生理活性物質および崩壊剤を含有する核と、2)前記核を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを含有する溶出制御皮膜と、を含む溶出制御製剤、

[2] 前記溶出制御皮膜は、可塑剤をさらに含有する、前記[1]に記載の溶出制御製剤、

[3] 前記核は、アルカリ性添加剤をさらに含有する、前記[1]または[2]に記載の溶出制御製剤、

[4] 前記核と前記溶出制御皮膜との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む、前記[1]ないし[3]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[5] 前記溶出制御製剤は、パルス溶出製剤である、前記[1]ないし[4]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[6] 前記崩壊剤は、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、前記[1]ないし[5]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[7] 前記水不溶性高分子は、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS(オイドラギットRS)およびシェラックからなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、前記[1]ないし[6]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[8] 前記腸溶性高分子は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL、オイドラギットS)およびメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー(オイドラギットLD)からなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、前記[1]ないし[7]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[9] 前記脂溶性ワックスは、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、カルナウバロウおよび硬化油からなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、前記[1]ないし[8]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[10] 前記水不溶性高分子は、エチルセルロースであり、前記腸溶性高分子は、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL、オイドラギットS)であり、前記脂溶性ワックスは、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムである、前記[1]ないし[9]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[11] 前記可塑剤は、クエン酸トリエチル、セチルアルコールおよびグリセリン脂肪酸エステルおよびプロピレングリコールからなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、前記[2]ないし[10]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[12] 前記溶出制御皮膜中の前記水不溶性高分子と前記腸溶性高分子の合計配合量が、前記溶出制御皮膜の重量に対して、40～90重量%である、前記[1]ないし[11]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[13] 前記溶出制御皮膜中の前記脂溶性ワックスの配合量が、前記溶出制御皮膜の重量に対して、10～60重量%である、前記[1]ないし[12]のうち何れか一に記載

の溶出制御製剤、

[14] 前記溶出制御皮膜中の前記水不溶性高分子の配合量が、前記溶出制御皮膜中の前記水不溶性高分子と前記腸溶性高分子の合計配合量に対して、3.0～9.5重量%である、前記[1]ないし[13]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[15] 前記溶出制御皮膜中の前記可塑剤の配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、0.1～20重量%である、前記[2]ないし[14]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[16] 前記酸に不安定な生理活性物質は、ベンズイミダゾール系化合物またはその生理学的に許容される塩である、前記[1]ないし[15]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[17] 前記ベンズイミダゾール系化合物またはその生理学的に許容される塩は、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾール、エソメプラゾールまたはその生理学的に許容される塩である、前記[16]に記載の溶出制御製剤、

[18] 前記ベンズイミダゾール系化合物またはその生理学的に許容される塩は、ラベプラゾールナトリウムである、前記[16]または[17]に記載の溶出制御製剤、

[19] 前記アルカリ性添加剤は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、水酸化マグネシウムおよび水酸化カルシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、前記[3]ないし[18]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

[20] 前記溶出制御製剤は、錠剤、顆粒剤または細粒剤である、前記[1]ないし[19]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤、

等を提供する。

[0012] また、第二の態様では、本発明は、

[21] 前記[1]ないし[20]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤と、酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性皮膜を被覆してなる腸溶性製剤と、を含むカプセル剤、

[22] 前記[1]～[21]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤と、酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性皮膜を被覆してなる腸溶性製剤と、を、同一の包

装容器内に含む製剤包装品、

[23] 前記[21]記載のカプセル剤を、包装容器内に含む製剤包装品、

[24] 前記包装は、分包包装またはブリスター包装である、前記[22]または[23]に記載の製剤包装品、

等を提供する。

[0013] さらに、第三の態様では、本発明は、

[25] 酸に不安定な生理活性物質および崩壊剤を含有する核に、前記核を被覆する皮膜を形成するように、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスの混合物を含む溶液を噴霧して溶出制御皮膜を形成する工程、を含む、溶出制御製剤の製造方法、

[26] 前記溶出制御皮膜は、可塑剤をさらに含有する、前記[25]に記載の溶出制御製剤の製造方法、

[27] 前記核は、アルカリ性添加剤をさらに含有する、前記[25]または[26]に記載の溶出制御製剤の製造方法、

[28] 前記核と前記溶出制御皮膜との間に、不活性の中間皮膜を形成する工程、をさらに含む、前記[25]ないし[27]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤の製造方法、

[29] 前記溶出制御製剤は、パルス溶出製剤である、前記[25]ないし[28]のうち何れか一に記載の溶出制御製剤の製造方法、

等を提供する。

[0014] さらにまた、第四の態様では、本発明は、

[30] 酸に不安定な生理活性物質および崩壊剤を含有する核に、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを含有する溶出制御皮膜を被覆することにより、溶出lag timeの変動を少なくなるように溶出を制御する方法、

等を提供する。

[0015] 本発明で用いる用語「酸に不安定な生理活性物質」とは、胃内の酸性pHおよび/または酸性pHで化学的に不安定であり分解しやすい特性を有する生理活性物質をいう。また、本発明で用いる用語「不活性な中間皮膜」とは、核に含有される酸に不安

定な生理活性物質の安定性に悪影響を与えない皮膜をいう。さらに、本発明で用いる用語「lag time」とは、in vitroでは、溶液で製剤が溶出し始める時間をいい、in vivoでは、製剤の服用後から溶出するまでの時間をいう。

## 発明の効果

[0016] 本発明によると、酸に不安定な生理活性物質を含有する溶出制御製剤、とりわけペルス溶出製剤において、溶出lag timeおよび経時的溶出率の変動が少なく、溶出特性の確実性が高い製剤の製剤化が可能である。特に、本発明による溶出制御製剤は、薬物の溶出性、吸収率が良好で、かつ、製剤自体が優れた防湿性を有する。

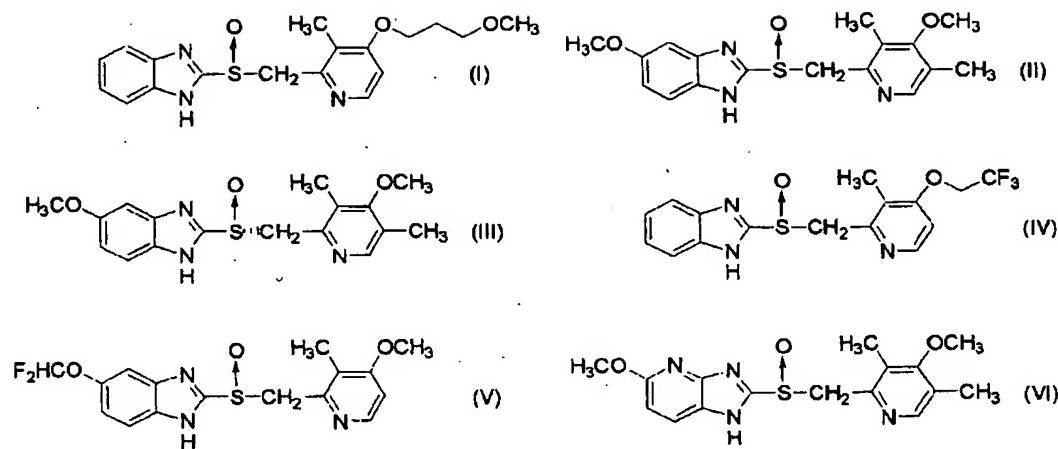
## 発明を実施するための最良の形態

[0017] 以下の実施形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施することができる。

[0018] 図1は、本発明に係る溶出制御製剤10の概略断面図を示す。図1に示すように、本発明に係る溶出制御製剤10は、酸に不安定な生理活性物質および崩壊剤を含有する核20と、前記核を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを含有する溶出制御皮膜30と、を含む。不図示であるが、本発明の好ましい態様では、本発明に係る溶出制御製剤は、前記核20と前記溶出制御皮膜30との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む。

[0019] 本発明で用いる酸に不安定な生理活性物質の具体例としては、特に限定されないが、胃潰瘍治療薬、抗生物質、鎮痛剤、抗痴呆薬、抗血小板薬、抗うつ剤、脳循環代謝改善剤、抗アレルギー剤等が挙げられる。公知の胃潰瘍治療薬としては、プロトンポンプ阻害作用を有し胃酸分泌を強力に抑制するベンズイミダゾール系化合物またはその生理学的に許容される塩が挙げられ、具体的には、以下に示す化学式で表されるラベプラゾール(I)、オメプラゾール(II)、エメソプラゾール(III)、ランソプラゾール(IV)、パントプラゾール(V)、テナトプラゾール(VI)またはそのアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩等を挙げることができる。アルカリ金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、アルカリ土類金属塩としては、マグネシウム塩が好ましい。特に好ましい胃潰瘍治療剤としては、ラベプラゾールナトリウムである。

[0020] [化1]



[0021] 本発明に用いるベンズイミダゾール系化合物は、公知の方法により製造することができる。たとえば、特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開平1-6270号公報等に開示された方法により製造することができる。より具体的には、ラベプラゾール(I)は、米国特許第5045552号明細書に記載の方法に、オメプラゾール(II)は、米国特許第4255431号明細書に記載の方法に、エソメプラゾール(III)は、米国特許第5948789号明細書に記載の方法に、ランソプラゾール(IV)は、米国特許第4628098号明細書に記載の方法に、パントプラゾール(V)は、米国特許第4758579号明細書に記載の方法に、テナトプラゾール(VI)は、米国特許第4808596号明細書に記載の方法に、それぞれ従って製造することができる。

[0022] 本発明に係る溶出制御製剤は、「酸に不安定な生理活性物質」の安定化剤として、核中にアルカリ性添加剤を少なくとも1種類以上含有させることが望ましい。たとえば、前記ベンズイミダゾール系化合物は、酸性状態で極めて不安定であり、含有製剤は加温加湿条件下では分解物の生成と製剤の着色変化が生じやすい特性を有している。また、ベンズイミダゾール系化合物は酸性領域pHでは不安定であるが、中性領域pHにおける安定性は薬物によって異なり、たとえば、pH7における半減期は、オメプラゾールでは23時間、ランソプラゾールでは13時間、パントプラゾールでは39時間、ラベプラゾールでは30分である。そのため、腸液が核中に浸透するとラベプラゾ

ール等は分解する可能性がある。そこで、水酸化ナトリウム等のアルカリ性添加剤を核中に配合し、腸液が核中に浸透しても核内はアルカリ性に保たれることにより、酸に不安定な生理活性物質の安定性が確保できる。アルカリ性添加剤の具体例としては、特に限定されないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられ、好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムであり、さらに好ましくは、水酸化ナトリウムおよび／または酸化マグネシウムである。

- [0023] ベンズイミダゾール系化合物とアルカリ性添加剤である水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムとの配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物の重量に対して、通常、0.1～40重量%であり、好ましくは、1.0～20重量%であり、さらに好ましくは2.0～15重量%である。さらに、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム以外のアルカリ性添加剤を用いる場合は、ベンズイミダゾール系化合物の重量に対して、通常、10～500重量%であり、好ましくは100～2000重量%であり、さらに好ましくは200～1000重量%である。
- [0024] 本発明に係る「核」は、生理活性物質の単独、若しくは1種類以上の製剤添加剤を含有する芯物質を意味し、通常、錠剤、顆粒、細粒等の形状を有するものである。
- [0025] 本発明に係る核中に含まれる崩壊剤は、水を吸収して体積を膨張させる特性を有するものであれば特に限定されず、少なくとも1種類以上を含有していればよい。本発明に用いる崩壊剤の具体例としては、特に限定されず、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウムおよび／またはカルメロースカルシウム等が挙げられ、特に好ましくは、クロスポビドンまたは低置換度ヒドロキシプロピルセルロースである。特に、ベンズイミダゾール系化合物においては、クロスポビドンが崩壊剤としての膨潤特性だけでなく、ベンズイミダゾール系化合物の分解による着色変化を抑制できるという顕著な安定化効果を有するため、より望ましい。崩壊剤の配合量は、通常、核の重量に対して、1～50重量%であり、好ましくは5～40重量%であり、特に好ましくは10～35重量%である。とりわけ、ベンズイミダゾール系化合物におけるクロスポビドンの配合量は、ベンズイミダゾール系化合物の重量に対し

て、10～1000重量%が好ましく、より好ましくは20～800重量%であり、さらに好ましくは50～500重量%であり、特に好ましくは100～300重量%である。

- [0026] 核中には、さらに種々の製剤添加剤を含有させることができ、たとえば、一般的に知られる賦形剤、結合剤、滑沢剤等を任意に使用することができる。
- [0027] 本発明に係る「核」は、通常用いられる方法により製造することができる。たとえば、ベンズイミダゾール系化合物に、安定化剤として水酸化ナトリウムやクロスポビドンを混合し、賦形剤や結合剤を加えて、転動造粒や押し出し造粒等の湿式造粒、または乾式造粒を行う。さらに、必要に応じて、崩壊剤や滑沢剤を添加し、打鍛して製造することができる。もちろん、これらの方方法に限定される訳ではない。
- [0028] 本発明に係る核を被覆する皮膜は、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを含有する溶出制御皮膜である。本発明では、酸に不安定な生理活性物質を含有する溶出制御剤、とりわけパルス溶出剤において、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを含有する溶出制御皮膜を前記核に施すことにより、溶出lag timeの変動が少なく、溶出特性の確実性が高い剤が製造することができる。すなわち、同一試験液において、ロット内およびロット間の経時的溶出率および溶出lag timeの変動が少なく、また、種々pHの試験液においても、pHの変化による溶出率および溶出lag timeの変動が少ない溶出制御剤を可能とするものである。さらに、かかる溶出制御皮膜を採用することにより、本発明にかかる溶出制御剤は、高湿度条件下に放置されても外観変化(たとえば、皮膜における亀裂)が生じない溶出制御剤である。
- [0029] 本発明に用いる水不溶性高分子は、水にほとんど溶解しないが、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン等の有機溶媒に溶解または均一に分散する特性を有するものであれば特に限定されない。好ましくは、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS(オイドラギットRS(レームファルマ社製))および/またはシェラック等が挙げられ、特に好ましくは、エチルセルロースである。本発明では、これらを単独または2種以上組み合わせて用いることもできる。
- [0030] 本発明に用いる腸溶性高分子は、特に限定されないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メ

タクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL(レームファルマ社製))、オイドラギットS(レームファルマ社製)))およびメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー(オイドラギットLD(レームファルマ社製)))からなる群から選ばれる少なくとも1種類以上の高分子が挙げられ、好ましくは、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL、オイドラギットS)および／またはメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー(オイドラギットLD)であり、特に好ましくは、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL)である。

[0031] 本発明に用いる脂溶性ワックスは、展延性を有し滑沢効果も有する脂溶性添加剤であり、1)炭素数10以上の高級脂肪酸またはそのアルカリ土類金属塩若しくはそのエステル、および、2)ロウ等が挙げられる。1)および2)の具体例としては、特に限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、カルナウバロウ、グリセリルジベヘン酸、HLB値が5以下であるショ糖脂肪酸エステル類やグリセリン脂肪酸エステル、サラシミツロウ、硬化油、マイクロクリスタリンワックスなどのワックス類であり、好ましくは、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、カルナウバロウ、グリセリルジベヘン酸および硬化油からなる群から選ばれる少なくとも1種類以上であり、特に好ましくは、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムである。

[0032] 溶出制御皮膜による溶出lag timeは、溶出制御皮膜の処方(水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスの配合比率)および皮膜の膜厚により制御できる。たとえば、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量を多くすると、溶出lag timeは長くなり、また、脂溶性ワックスの配合量を多くすると溶出lag timeを短く設定することができる。また、皮膜の膜厚を厚くすることにより、溶出lag timeは長くなる。

[0033] 溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、特に限定されないが、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、通常3.0～95重量%であり、好ましくは5.0～90重量%であり、さらに好ましくは10～85重量%である。また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量は、特に限定されないが、溶出制御皮膜の重量に対して、通常30～85重量%であり、好ましくは40～75重量%であり、さらに好ましくは50～65重量%である。

- [0034] 溶出制御皮膜中の脂溶性ワックスの配合量は、特に限定されないが、溶出制御皮膜の重量に対して、通常5ー65重量%であり、好ましくは8ー50重量%であり、さらに好ましくは10ー35重量%であり、特に好ましくは、20ー35重量%である。
- [0035] 本発明における溶出制御皮膜の好ましい一の態様では、水不溶性高分子としてエチルセルロースを、腸溶性高分子としてメタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL、オイドラギットS)を、脂溶性ワックスとしてステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムを、含む。
- [0036] さらに、本発明に係る溶出制御皮膜は、可塑剤を含有させることが好ましい。本発明に用いる可塑剤の具体例は、特に限定されないが、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール等を挙げることができ、これらを1種類以上組み合わせて使用してもよい。好ましくは、セチルアルコールまたはクエン酸トリエチルである。水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して水不溶性高分子の配合割合が大きい場合には、可塑剤としてセチルアルコールを配合することが好ましく、一方で、水不溶性高分子の配合割合が小さい場合には、可塑剤としてクエン酸トリエチルを配合することが好ましい。溶出制御皮膜中の可塑剤の配合量は、特に限定されないが、溶出制御皮膜の重量に対して、通常、0.1ー20重量%であり、好ましくは0.5ー15重量%であり、さらに好ましくは1.0ー15重量%である。より具体的には、水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計量に対して水不溶性高分子の配合割合が大きいときであって、セチルアルコールを配合する場合、溶出制御皮膜の重量に対して、通常、0.1ー10重量%であり、好ましくは0.5ー7.0重量%であり、さらに好ましくは1.0ー5.0重量%である。一方、水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して水不溶性高分子の配合割合が小さいときであって、クエン酸トリエチルを配合する場合、溶出制御皮膜の重量に対して、通常、3.0ー20重量%であり、好ましくは6.0ー15重量%であり、さらに好ましくは7.5ー12重量%である。特に、水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計量に対して水不溶性高分子の配合割合が小さいときであって、クエン酸トリエチルを配合する場合、溶出制御皮膜の重量に対して7.5重量%以上のクエン酸トリエチルを配合させると、本発明に係る溶出制御製剤の溶出lag time遅延の防止の観点から好適である。

- [0037] 本発明による核を、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを含有する溶出制御皮膜で被覆するには、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを溶媒に溶解または懸濁させ、流動層コーティング、転動コーティング等により行うことができる。核または不活性な中間皮膜で被覆した核を、流動若しくは転動させた層内で、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを溶媒に溶解または懸濁させた液を噴霧し、溶媒を乾燥させて、核または不活性な中間皮膜で被覆した核の外側に溶出制御皮膜を形成させるものである。
- [0038] 本発明に用いる水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを含有するコーティング溶液の溶媒は、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを溶解または均一に分散する特性を有するものであれば特に限定されない。たとえば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン等を挙げることができ、好ましくは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールであり、特に好ましくは、エタノールまたはイソプロパノールである。これらの溶媒を1種類以上使用し、適宜混合して使用してもよい。
- [0039] 溶出制御皮膜の構成成分である腸溶性高分子は、酸性を呈するため、酸に不安定な生理活性物質であるベンズイミダゾール系化合物との直接接触は好ましくない。このため、ベンズイミダゾール系化合物を含有する核と、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを含有する溶出制御皮膜との間に、ベンズイミダゾール系化合物の安定性に悪影響を及ぼさない不活性な中間皮膜を施すことが、本発明に係る溶出制御製剤においては、好ましい。不活性な中間皮膜は、特に限定されないが、通常、水溶性高分子、水不溶性高分子および／または水分散性物質を含有する皮膜である。本発明に用いる不活性な中間皮膜の具体例としては、特に限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、エチルセルロース、乳糖、マンニトール、結晶セルロース等が挙げられる。なお、特開平1-29062号公報に開示されているように、水不溶性高分子中に水不溶性の微粒子を分散させた中間皮膜を施してもよい。
- [0040] 本発明に係る溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤は、耐酸性と所望の溶出lag time後の確実なパルス溶出特性の両機能を有する画期的な製剤である。水不溶性

高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを配合して、酸に不安定な生理活性物質および崩壊剤を含有する核に被覆した溶出制御皮膜は、酸性条件下では腸溶性高分子が溶解しないために、核中の生理活性物質の溶出は生じない。中性領域のpH条件下では腸溶性高分子が溶解するために溶出制御皮膜に細孔が生じて溶出液が核中に浸透し、核中に含有される崩壊剤が膨潤して溶出制御皮膜に亀裂を生じさせ、生理活性物質がパルス的に溶出される。この際に、溶出制御膜中で水不溶性高分子および腸溶性高分子と共存している脂溶性ワックスが、溶出制御皮膜の強度や脆弱性を調節する作用を持ち、本発明に係る製剤の溶液浸漬後あるいは内服後の所望の時間に生理活性物質をパルス溶出させる際の溶出lag timeを調節する働きを有する。したがって、本発明に係る溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤において、設定したlag time後に、溶出lag timeの変動が少なく溶出し、ロット内およびロット間の経時的溶出率の変動が小さく、確実性が高い溶出の達成を可能とするものである。

- [0041] 本発明に係る脂溶性ワックスを含有する溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤の溶出lag timeは、同一条件下でばらつきが少なく、且つ、溶出液のpHの影響を受けにくいという極めて優れた特性を有する。また、一旦、溶出すれば短時間で生理活性物質の大部分を溶出するものである。所望の溶出lag time後、通常3時間以内に、好ましくは2時間以内に、さらに好ましくは1時間以内に、酸に不安定な生理活性物質の70%以上を溶出する特性を有している。したがって、本発明に係る、脂溶性ワックスを含有する溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤は、腸内でのpHが変動したとしても、溶出lag timeのばらつきおよび経時的な溶出率のばらつきが極めて小さいという特性を持つ。
- [0042] 製剤に含まれる有効成分の溶出性、吸収率および製剤自体の防湿性の観点から、本発明に係る溶出制御製剤、とりわけ、酸に不安定な生理活性物質としてラベプラゾールナトリウムを含有するパルス製剤は、オイドラギットLまたはSとエチルセルロースとを含む溶出制御皮膜であって、エチルセルロースの配合割合が、前記溶出制御皮膜中に含まれるオイドラギットLまたはSとエチルセルロースとの合計配合量に対して、10～25重量%であり、好ましくは11～20重量%であり、かつ前記溶出制御皮膜の

重量に対して、10～35重量%、好ましくは20～35重量%のステアリン酸カルシウムと、前記溶出制御皮膜の重量に対して、6.0～15重量%、好ましくは7.5～12重量%のクエン酸トリエチルを含有する溶出制御皮膜を含むことが好適である。

- [0043] 本発明に係る溶出制御製剤の剤型は、たとえば、錠剤、顆粒剤または細粒剤等が挙げられるが、固形製剤であれば特に限定されない。
- [0044] 酸に不安定な生理活性物質の内服固形製剤においては、本発明に係る溶出制御製剤を、当該酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性皮膜を被覆してなる腸溶性製剤と共に、カプセルに充填し、カプセル剤とすることができる。これにより、内服した患者に、薬効において、腸溶性製剤による速効性と溶出制御製剤による持続性の両者を提供することを可能とするものである。特に、溶出制御製剤が、パルス溶出製剤であることが好ましい。すなわち、腸溶性製剤による速効性とパルス溶出製剤による一定の溶出lag time後の溶出性を合わせ持つ製剤を提供できる。なお、本発明にて利用するカプセルは、硬カプセルでも軟カプセルでもよく、また、カプセル材質も特に限定されないが、たとえば、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、プルラン等が挙げられる。カプセル内には、1個または複数個の前記溶出制御製剤と1個または複数個の腸溶性製剤を充填してもよい。たとえば、硬カプセルに複数個の径を小さくした腸溶性製剤のミニ錠剤と複数個の径を小さくした溶出制御製剤のミニ錠剤を充填してもよく、あるいは、前記溶出制御製剤と腸溶性製剤の顆粒剤または細粒剤を充填してもよく、あるいは、錠剤の溶出制御製剤と顆粒剤または細粒剤の腸溶性製剤、あるいは、顆粒剤または細粒剤の溶出制御製剤と錠剤の腸溶性製剤をカプセル内に充填してもよい。
- [0045] また、本発明に係る溶出制御製剤を、当該酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性皮膜を被覆してなる腸溶性製剤と共に、同一の包装容器内に充填した製剤包装品としてもよい。包装容器は、たとえば、分包装またはブリスター包装が挙げられるが、特に限定されない。これにより、内服した患者に、薬効において、腸溶性製剤による速効性と溶出制御製剤による持続性の両者を提供することを可能とするものである。特に、溶出制御製剤が、パルス溶出製剤であることが好ましい。すなわち、腸溶性製剤による速効性とパルス溶出製剤による一定の溶出lag time後の溶出

性を合わせ持つ製剤を提供できる。なお、前述した溶出制御製剤と腸溶性製剤を共に充填したカプセル剤を、前記の包装容器内に充填して製剤包装品としてもよい。

- [0046] また、本発明は、酸に不安定な生理活性物質および崩壊剤を含有する核に、前記核を被覆する皮膜を形成するように、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスの混合物を含む溶液を噴霧して溶出制御皮膜を形成する工程を含有してなる溶出制御製剤の製造方法を提供する。前記核には、さらにアルカリ性添加剤を配合してもよい。また、溶出制御皮膜中に、さらに可塑剤を配合してもよい。なお、酸に不安定な生理活性物質と溶出制御皮膜中の腸溶性高分子の直接接触を避けるために、前記核と前記溶出制御皮膜との間に不活性の中間皮膜を形成する工程を入れることが望ましい。本発明においては、溶出制御製剤が、パルス溶出製剤であるものが望ましい。
- [0047] さらに、本発明は、酸に不安定な生理活性物質および崩壊剤を含有する核に、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを含有する溶出制御皮膜を被覆することにより、溶出lag timeの変動の少ない溶出を制御する方法である。とりわけ、パルス溶出製剤の溶出lag timeの変動の少ない溶出を制御する方法である。
- [0048] 本発明に係る溶出制御製剤は、たとえば、以下の方法により、製造することができる。

(ラベプラゾールナトリウム5mg錠)

ラベプラゾールナトリウム1.0kgにマンニトール6.72kg、クロスポビドン2.4kg、ヒドロキシプロピルセルロース0.5kgを加えて混合し、水酸化ナトリウム0.1kgを溶解したエタノール4kgを加えて造粒する。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1.5mmのスクリーンで整粒後にクロスポビドン0.3kgとフマル酸ステアリルナトリウム0.18kgを添加して混合し、打錠機で成錠して、1錠当たりラベプラゾールナトリウム5mgを含有する56mg重量の錠剤(素錠)を調製する。次に、流動層コーティング装置内で、素錠を流動させ、エチルセルロース318g、ヒドロキシプロピルセルロース540gをエタノール16.0kg中に溶解させステアリン酸マグネシウム252gを均一に分散させた中間皮膜溶液を噴霧して、中間皮膜4mg/錠を施し、1錠当たりラベプラゾールナトリウム5mgを含有する60mg重量の中間皮膜被覆錠剤を調製する。また、別に、オイドラギットL100 120g、エチルセ

ルロース480g、セチルアルコール36gをエタノール14.26kg中に溶解し、ステアリン酸マグネシウム360g、タルク90g、酸化チタン54gを配合して均一に分散させたエタノール溶液を調製し、これを流動層内で流動させた中間皮膜被覆錠剤に噴霧して、10mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠70mg中に、ラベプラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を製造することができる。

また、溶出制御製剤を製造する場合には、素錠を、たとえば、以下の処方および製法により製造することもできる。たとえば、ラベプラゾールナトリウム1.0kgにマンニトール3.0kg、酸化マグネシウム5.0kg、ヒドロキシプロピルセルロース0.6kg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース0.9kgを加えて混合し、エタノール3.4Lを加えて造粒する。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1.5mmのスクリーンで整粒後に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース0.58kgとステアリン酸マグネシウム0.12kgを添加して混合し、打錠機で成錠して、1錠当たりラベプラゾールナトリウム5mgを含有する56mg重量の錠剤(素錠)を調製する。

[0049] (ラベプラゾールナトリウム10mg錠:製造法その1)

ラベプラゾールナトリウム2.2kgにマンニトール5.192kg、クロスポビドン3.96kg、ヒドロキシプロピルセルロース0.33kgを加えて混合し、水酸化ナトリウム0.11kgを溶解したエタノール4.4kgを加えて造粒する。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1.5mmのスクリーンで整粒後にクロスポビドン0.33kgとフマル酸ステアリルナトリウム0.198kgを添加して混合し、打錠機で成錠して、1錠当たりラベプラゾールナトリウム10mgを含有する56mg重量の錠剤(素錠)を調製する。次に、流動層コーティング装置内で、素錠を流動させ、エチルセルロース191g、ヒドロキシプロピルセルロース324gをエタノール9.58kg中に溶解させステアリン酸マグネシウム151gを均一に分散させた中間皮膜溶液を噴霧して、中間皮膜3.7mg/錠を施し、1錠当たりラベプラゾールナトリウム10mgを含有する59.7mg重量の中間皮膜被覆錠剤を調製する。また、別に、オイドラギットL100 143g、エチルセルロース536g、セチルアルコール40gをエタノール13.11kg中に溶解し、ステアリン酸マグネシウム268g、タルク101g、酸化チタン60gを配合して均一に分散させたエタノール溶液を調製し、これを流動層内で流動させた中間皮膜被覆錠剤に噴霧して、10mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠69.7mg中に、ラベプラゾー

ルナトリウム10mgを含有する溶出制御製剤を製造することができる。

[0050] (ラベプラゾールナトリウム10mg錠:製造法その2)

ラベプラゾールナトリウム2kgにマンニトール4.92kg、クロスopolビドン3kgを加えて混合し、水酸化ナトリウム0.1kgを溶解したエタノール4kgを加えて造粒する。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1mmのスクリーンで整粒後にクロスopolビドン0.3kgとフマル酸ステアリルナトリウム0.18kgを添加して混合し、打錠機で成錠して、1錠当たりラベプラゾールナトリウム10mgを含有する52.5mg重量の錠剤(素錠)を調製する。次に、流動層コーティング装置内で、素錠を流動させ、ヒドロキシプロピルセルロース651gをエタノール12.52kg中に溶解させステアリン酸カルシウム219gを均一に分散させた中間皮膜溶液を噴霧して、中間皮膜2.9mg/錠を施し、1錠当たりラベプラゾールナトリウム10mgを含有する55.4mg重量の中間皮膜被覆錠剤を調製する。また、別に、オイドラギットL100 2.2kg、エチルセルロース275g、クエン酸トリエチル446gをエタノール55kg中に溶解し、ステアリン酸カルシウム1485g、タルク372g、酸化チタン223gを配合して均一に分散させたエタノール溶液を調製し、これを流動層内で流動させた中間皮膜被覆錠剤に噴霧して8mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠63.4mg中に、ラベプラゾールナトリウム10mgを含有する溶出制御製剤を製造することができる。

[0051] 発明の効果

本発明によると、酸に不安定な生理活性物質を含有する溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤において、溶出lag timeおよび経時的溶出率の変動が少なく、溶出特性の確実性が高い製剤の製剤化が可能である。特に、本発明による溶出制御製剤は、薬物の溶出性、吸収率が良好で、かつ、製剤自体が優れた防湿性を有する。本発明による効果を後記の実験例とともに説明する。

[0052] 実験例1.

溶出制御皮膜中への脂溶性ワックスの配合による、製剤の経時的溶出率の変動および溶出lag timeの変動を小さくし溶出精度を高める効果

酸に不安定な生理活性物質として、ラベプラゾールナトリウムを用い、下記に示す実施例1～実施例8に従い、種々の組成および皮膜量の溶出制御皮膜を有する溶出制御製剤を調製し、その溶出試験を行った。溶出制御皮膜の組成は、水不溶性

高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスの配合量を変化させ、皮膜量は、コーティング量により調整した。

- [0053] 実施例1～3の溶出制御製剤は、溶出制御皮膜中のオイドラギットL100(腸溶性高分子)、エチルセルロース(水不溶性高分子)、ステアリン酸マグネシウム(脂溶性ワックス)およびセタノールの配合比率が、10.5重量%:42.1重量%:31.6重量%(溶出制御皮膜中の脂溶性ワックスの配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、31.6重量%であり、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、80重量%):3.2重量%であり、1錠(ラベプラゾールナトリウム5mg含有)あたりの皮膜量を10mg、15mg、20mgと変化させたものである。また、実施例4～6の溶出制御製剤は、溶出制御皮膜中のオイドラギットL100(腸溶性高分子)、エチルセルロース(水不溶性高分子)およびステアリン酸マグネシウム(脂溶性ワックス)の配合比率が、15重量%:40重量%:30重量%(溶出制御皮膜中の脂溶性ワックスの配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、30重量%であり、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、72.7重量%)であり、1錠(ラベプラゾールナトリウム5mg含有)あたりの皮膜量を10mg、15mg、20.5mgと変化させたものである。
- [0054] 実施例7の溶出制御製剤は、溶出制御皮膜中のオイドラギットL100(腸溶性高分子)、エチルセルロース(水不溶性高分子)およびステアリン酸マグネシウム(脂溶性ワックス)の配合比率が、11.8重量%:47.1重量%:23.5重量%(溶出制御皮膜中の脂溶性ワックスの配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、23.5重量%であり、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、80重量%)であり、1錠(ラベプラゾールナトリウム10mg含有)あたりの皮膜量を8mgとしたものである。
- [0055] 実施例11の溶出制御製剤は、溶出制御皮膜中のオイドラギットL100(腸溶性高分子)、エチルセルロース(水不溶性高分子)、ステアリン酸カルシウム(脂溶性ワックス)およびクエン酸トリエチルの配合比率が、39.6重量%:9.9重量%:29.7重量%(溶出制御皮膜中の脂溶性ワックスの配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、29.

7重量%であり、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、20重量%):9重量%であり、1錠(ラベプラゾールナトリウム10mg含有)あたりの皮膜量を8mgとしたものである。

- [0056] 実施例12の溶出制御製剤は、溶出制御皮膜中のオイドラギットL100(腸溶性高分子)、エチルセルロース(水不溶性高分子)、ステアリン酸カルシウム(脂溶性ワックス)およびクエン酸トリエチルの配合比率が、44.0重量%:5.5重量%:29.7重量%(溶出制御皮膜中の脂溶性ワックスの配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、29.7重量%であり、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、11.1重量%):8.9重量%であり、1錠(ラベプラゾールナトリウム10mg含有)あたりの皮膜量を8mgとしたものである。
- [0057] 実施例13～15の溶出制御製剤は、溶出制御皮膜中のオイドラギットL100(腸溶性高分子)、エチルセルロース(水不溶性高分子)、ステアリン酸カルシウム(脂溶性ワックス)および可塑剤の配合比率が、42.5重量%:7重量%:29.7重量%(溶出制御皮膜中の脂溶性ワックスの配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、29.7重量%であり、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、14.1重量%):8.9重量%(実施例13:クエン酸トリエチル、実施例14:セチルアルコール(別名:セタノール)、実施例15:グリセリン脂肪酸エステル)であり、1錠(ラベプラゾールナトリウム10mg含有)あたりの皮膜量(6, 10, 14mg)を種々変えて試作したものである。
- [0058] なお、対照実験として、脂溶性ワックスを配合していない皮膜(水不溶性高分子および腸溶性高分子は配合)を被覆した製剤について、下記に示す対照例1～3に従い、種々の組成および皮膜量の皮膜を有する製剤を調製し、同様の評価を行った。
- [0059] 対照例1～2の製剤は、皮膜中のオイドラギットL100(腸溶性高分子)とエチルセルロース(水不溶性高分子)の配合比率が、40重量%:40重量%(溶出制御皮膜中に脂溶性ワックスを含有せず、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、50重

量%)であり、1錠あたりの皮膜量を5mgおよび10mgとしたものである。また、対照例3の製剤は、皮膜中のオイドラギットL100(腸溶性高分子)とエチルセルロース(水不溶性高分子)の配合比率が、15.4重量%:61.5重量%(溶出制御皮膜中に脂溶性ワックスを含有せず、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、80重量%)であり、1錠あたり皮膜量を5mg施したものである。

[0060] (溶出試験(1))

以下の方法により、実施例1～7は例数(n)=2で行った。

溶出制御製剤1錠を0.1N塩酸溶液750mLに投入し、パドル法(50rpm)で2時間の攪拌を行った。その後、直ちに0.2M リン酸3ナトリウム溶液を250mL添加して溶液をpH 6.8に調整して溶出試験を継続して実施した。サンプリングはフローセルで行い、紫外吸光光度計で吸光度測定(波長:290nm)を行い、ラベプラゾールナトリウムの経時的な溶出率の変化を測定した。溶出試験の結果を図2～図4に、溶出制御皮膜量と溶出lag timeとの相関関係を図6に示す。溶出lag timeは、pH6.8の試験液で薬物が溶出し始める時間で表した。

[0061] 図2および図3に示す結果から、同一条件下での同一pH試験液を用いた溶出試験において、脂溶性ワックスを配合した溶出制御皮膜を被覆したいずれの溶出制御製剤においても、例数(n)=2の溶出試験において、パルス溶出lag timeの変動がほとんどなく、また、経時の溶出率の変動も小さく再現性に優れていた。なお、実施例1～3の溶出制御製剤は、実施例4～6の溶出制御製剤と比較して、(溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対する、水不溶性高分子の配合量が大きく、腸溶性高分子の配合量が小さい)ことから、同一皮膜量においては、実施例1～3の溶出制御製剤は、実施例4～6の溶出制御製剤と比較して、溶出lag timeは遅くなった。

[0062] 実施例7の溶出制御製剤は、実施例1と比較して脂溶性ワックスの配合量が少ない(実施例7:23.5%、実施例1:31.6%)ため、溶出lag timeが遅くなる傾向を示したが、パルス溶出性は良好であった。

[0063] 図6に示す結果から、脂溶性ワックスを配合した溶出制御皮膜の皮膜量と溶出lag

timeとの間には、良好な比例関係が認められた。これにより、所望する溶出lag timeを有する精度の高い溶出制御製剤を製造することが可能である。

[0064] 一方、図5に示す結果から、脂溶性ワックスを配合していない皮膜を被覆した対照例1～3では、溶出lag timeのばらつきが非常に大きく、また、わずかな処方の違いにより、溶出lag timeの大きな変化が認められた。すなわち、対照例1の製剤(皮膜量5mg)では、図5に示すようにパルス溶出は認められたが、n=2における溶出lag timeはばらつきが非常に大きく(各々の溶出lag timeは、2.5時間と5.5時間)、また、対照例2の製剤(皮膜量10mg)では、溶出試験開始15時間までは全くラベプラゾールナトリウムの溶出は認められなかった。さらに溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対する水不溶性高分子の配合量が実施例1～3と同一(80重量%)である対照例3の製剤(皮膜量5mg)においても、溶出試験開始15時間までは全くラベプラゾールナトリウムの溶出は認められなかった。脂溶性ワックスを含有しない皮膜を施した製剤においては、生理的条件下(pH7.4以下)では、溶出lag timeはばらつきが非常に大きく、且つ、わずかな処方の違いにより、溶出lag timeが大きく変化したのである。

[0065] (溶出試験(2))

以下の方法により、実施例11～12は例数(n)=6で行った。

溶出制御製剤1錠を0.1N塩酸溶液750mLに投入し、パドル法(50rpm)で2時間の攪拌を行った。その後、直ちに予め37℃に保温しておいた溶出試験A液(900mL)に交換して溶出試験を継続して実施した。サンプリングはフローセルで行い、紫外吸光光度計で吸光度測定(波長:290nm)を行い、ラベプラゾールナトリウムの経時的な溶出率の変化を測定した。

溶出試験A液:0.1N塩酸溶液と0.2M リン酸3ナトリウム溶液を混合して、pH6.5に調整し、精製水で8倍希釀した溶液(pH6.8)を用いた。

[0066] 図7は、溶出試験(2)により評価した、本発明による実施例11および12の溶出lag timeの結果と、溶出試験(1)により評価した同一サンプルの溶出lag timeの結果を示す。図7では、サンプル毎の結果を示す。図7に示す結果から、実施例11および12ともに、サンプル毎に測定した溶出lag timeの変動は小さくことが分かる。

- [0067] 次に、実施例1～3の製剤について各30錠と1g乾燥剤をポリエチレン製瓶に入れ、蓋をして60℃条件下に2週間保管した。このサンプルで溶出試験(試験法(1))を実施し、溶出lag timeを求めた。図8に示す結果から溶出lag time(n=2の平均値)はほとんど変化しなかった。また高湿度条件下に1週間放置しても実施例1～3の製剤の外観変化は認められなかった。
- [0068] 本発明に係る酸に不安定な生理活性物質の溶出制御製剤は、溶出制御皮膜中の脂溶性ワックスの配合により、溶出lag timeの変動が小さく、また、経時的溶出率の変動も小さく、再現性等溶出精度に優れた確実な溶出特性を有することは、明らかとなつた。本発明により、所望する溶出lag timeを有する精度の高い溶出制御製剤を製造することが可能である。
- [0069] 実験例2.
- 溶出制御皮膜中の脂溶性ワックスの配合により、溶出液pHの変化による溶出lag timeの変動を小さくし溶出精度を高める効果
- [0070] 酸に不安定な生理活性物質として、ラベプラゾールナトリウムを用い、下記に示す実施例1～実施例3について、pH6.8およびpH8で溶出試験を行った。なお、対照実験として、脂溶性ワックスを配合していない皮膜(水不溶性高分子および腸溶性高分子は配合)を被覆した製剤について、下記に示す対照例4～7に従い、種々の組成および皮膜量の皮膜を有する製剤を調製し、同様の評価を行つた。
- [0071] 対照例4～7の製剤は、皮膜中のオイドラギットL100(腸溶性高分子)とエチルセルロース(水不溶性高分子)の配合比率が、42.1重量%:42.1重量%(溶出制御皮膜中に脂溶性ワックスを含有せず、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、50重量%)であり、1錠あたりの皮膜量を15mg、20mg、25mg、30mgと変化させたものである。
- [0072] pH6.8での溶出試験は、前記溶出試験(1)の方法を用いて行った。また、pH8での溶出試験は、以下の方法(溶出試験(3))を用いて行った。なお、実施例1～3と、対照例4～7は、例数(n)=2であり、実施例11および12は、例数(n)=6である。
- [0073] (pH8での溶出試験(3))

溶出制御製剤1錠を0.1N塩酸溶液700mLに投入し、パドル法(50rpm)で2時間の攪拌を行った。その後、直ちに0.57mol/L 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3プロパンジオール溶液を300mL添加して溶液をpH8に調整して溶出試験を継続して実施した。サンプリング液は、HPLCでラベプラゾールナトリウムの経時的な溶出率を測定した。

#### HPLC条件

移動相:メタノール／50mmol/Lリン酸塩緩衝液(pH7.0)混液(60:40,V/V)

カラム:ODSカラム(YMC、4.6mm径×150mm)

検出 :290nm

- [0074] 図9および図10は、pH6. 8溶出試験液を用いた場合の溶出lag timeとpH8溶出試験液を用いた場合の溶出lag time(n=2の平均値)を、それぞれに示す。なお、生体内の消化管内の消化液のイオン強度等を考慮して、2種類の異なるpHによる溶出試験を行った。
- [0075] 図9に示す結果から、実施例1—実施例3のパルス溶出制御製剤では、pH6. 8溶出試験液およびpH8溶出試験液における溶出lag timeに大きな差異は認められなかった。一方で、対照例4—対照例7の製剤では、pH6. 8溶出試験液およびpH8溶出試験液における溶出lag timeは大きく異なり、わずかなpHの変動が、溶出lag timeの大きな変動になった。
- [0076] 図10に示す結果から明らかなように、実施例11および12にパルス溶出制御製剤では、溶出試験液のpHを変化させても溶出lag timeには大きな差異は認められなかった。さらに、実施例11と実施例12の比較において、溶出lag timeに関して、実施例12で得られた値が小さいことから、本発明による溶出制御皮膜中の腸溶性高分子と水不溶性高分子の合計配合量に対して、腸溶性高分子であるオイドラギットL100の配合割合が大きいと、溶出lag timeが短縮されることが判明した。
- [0077] 実験例3.  
外観変化に対する可塑剤の効果と、保存後の溶出lag time遅延に対する可塑剤の効果

### 外観変化試験

塩化ナトリウムの飽和塩溶液で調製した相対湿度75%RHのデシケーター中に、錠剤10錠を保存して、25°Cの条件で経時的な外観変化を目視で観察した。図11は、各実施例の目視観察の結果を示す。なお、図11中の割れ10Tの「T」はtabletの略であり、割れ10Tとは、10錠に亀裂が発生し、割れ3Tとは、10錠中3錠に亀裂の発生が観測された。

[0078] 図11に示す結果から、実施例1～3では、25°C75%RH条件下にて2週間保存させても、亀裂の発生は認められなかった。これに対し、実施例13～15の製剤は低湿度条件下では外観変化は認められないが、25°C75%RHの条件下に保存されると実施例14、15は製剤表面に亀裂が生じる製剤があった。しかしながら、実施例13の製剤は2週間保存しても亀裂の発生は認められなかった。

### [0079] 溶出lag time遅延に対する可塑剤の影響

本発明の実施例13から15による溶出制御製剤を用いて、60°C、1週間保存後の溶出lag timeと、溶出制御製剤の製造当初の溶出lag timeとの比較を行った。なお、溶出試験は、溶出試験(2)の試験液を使用した。

[0080] 図12は、本発明による実施例13から15の溶出制御製剤における、製造当初と60°C、1週間保存後の溶出lag timeとの比較結果を示す。製造当初は、例数(n)=2で測定し、その平均値を横軸の値とした。図12の結果から明らかのように、本発明の実施例13は、苛酷な保存後にも溶出lag timeの遅延は認められなかった。このことは、水不溶性高分子と腸溶性高分子を含む溶出制御皮膜であって、水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して水不溶性高分子の配合割合が低いとき、可塑剤としてクエン酸トリエチルを配合すると、本発明に係る溶出制御製剤の溶出lag time遅延が防止されることが分かる。

[0081] 以上の説明から、本発明に係る酸に不安定な生理活性物質の溶出制御製剤は、溶出液pHの変化による溶出lag timeの変動が小さく、再現性等溶出精度の高い確実な溶出特性を有することは、明らかとなった。

### [0082] 実験例4.

本発明による溶出制御製剤のin vitroとin vivoにおける関係

図10に示す実施例11および12を用いて、ビーグル犬における血中濃度を測定した。試験方法としては、各実施例に対してビーグル犬を6頭用いて、投与前に、ビーグル犬を12時間絶食させ、投与30分前にペンタガストリンを投与した。一頭のビーグル犬あたり、各実施例の製剤を6錠封入したカプセル錠を用いて、60mgに相当する溶出制御製剤を投与した。各実施例の製剤を投与後1～13時間後と24時間後に、ビーグル犬から採血し、前述の溶出試験3におけるHPLC条件にて、ラベプラゾールナトリウムの濃度を算出した。

- [0083] 図13は、ビーグル犬において、本発明による実施例11および12の溶出制御製剤を投与した後に血中濃度の変化の結果を示す。図13に示す結果から、ビーグル犬にて、実施例11と比較して、実施例12の溶出制御製剤の溶出lag timeは短く、早期に薬物が溶出されることが確認された。図13に示す結果は、図10に示すin vitroの結果とも一致し、溶出制御皮膜中の腸溶性高分子と水不溶性高分子の合計配合量に対して、腸溶性高分子の配合割合が大きいと、溶出lag timeが短いことを実証している。なお、図13に示す結果からも明らかなように、ビーグル犬においても、本発明による溶出制御製剤はパルス製剤であることが分かる。
- [0084] 図14は、本発明による溶出制御製剤におけるin vitroとin vivoの相関性に関する図である。図14中に示す製剤は、溶出制御皮膜中の腸溶性高分子(オイドラギットL100)と水不溶性高分子(エチルセルロース)の合計配合量を一定にし、図14中の8:1とは、オイドラギットL100:エチルセルロースの配合割合が8:1であり(実施例12)、6:1とは、オイドラギットL100:エチルセルロースの配合割合が6:1であり、4:1とは、オイドラギットL100:エチルセルロースの配合割合が4:1の溶出制御皮膜(実施例11)である。また、各溶出制御皮膜は、その皮膜重量に対して9重量%のクエン酸トリエチルを含有する。さらに、腸溶性製剤は、後述する実施例16により製造された製剤である。
- [0085] 図14に示す横軸の値は、本発明による溶出制御製剤を用いて前述のビーグル犬6頭で血中濃度推移を評価した際、血中濃度が最大となった時間の平均値を示す。一方、図14の縦軸の値は、溶出試験(1)と溶出試験(2)における溶出lag timeを示す。図14に示す結果から、所定の量的関係を有する、オイドラギットL100とエチルセル

ロースとクエン酸トリエチルを含む溶出制御皮膜を有する、ラベプラゾールナトリウム製剤は、in vitroにおける薬物の溶出開始時間と、in vivoにおける薬物の血中濃度が最大に達する時間との間に、良好な相関関係を有することが判明した。このことは、in vitroにおける溶出lag timeを調節することにより、in vivoにおいて最大の血中濃度に達する時間を制御できることを示唆している。

[0086] 実験例5.

腸溶性製剤と、本発明による溶出制御製剤と、を含むカプセル剤

実施例16の腸溶性製剤は、実施例11に記載された素錠と同様の素錠を用いて、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびステアリン酸マグネシウムを含む中間皮膜を前記素錠を設け、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを主成分とする腸溶性皮膜を施した製剤である。

実施例16の腸溶性製剤を、前述の溶出試験(2)と溶出試験(1)の方法により評価した。図15は、実施例16にて得られた溶出lag timeの結果を示す。

一方、溶出試験(2)の方法により、本発明による溶出制御製剤の溶出lag timeの値は、実施例16にて得られた値よりも有意に大きいことが分かる。そうすると、実施例16の腸溶性製剤と、本発明による溶出制御製剤を、一つのカプセルに充填して、ヒトやビーグル等の動物にそのカプセル剤を投与すると、投与直後は、腸溶性製剤から薬物が溶出し、その後、本発明による溶出制御製剤から薬物が溶出する製剤を設計することができる。

[0087] 図16は、実施例16による腸溶性製剤をビーグル犬に投与した場合、ラベプラゾールナトリウムの血中濃度の変化を示す図である。なお、図16に示す結果は、前述の図13および14で評価した方法と同様に評価した結果である。図16に示す結果から、実施例16により腸溶性製剤は、ビーグル犬に投与後、約3時間でラベプラゾールナトリウムの血中濃度が最大に達し、投与6時間後には、その血中濃度はほぼゼロとなっていることが分かる。

[0088] 一方、図13に示す、本発明による実施例11の溶出制御製剤は、ビーグル犬投与後、約6時間でラベプラゾールナトリウムの血中濃度が最大となっていることが分かる。これらの事実から、実施例16の腸溶性製剤と、本発明による実施例11の溶出制御

製剤を一つのカプセル(たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを基材としたHPMCカプセル(シオノギクリオカプス(株)製))に充填したカプセル剤を、ビーグル犬に投与すれば、投与後2時間～投与後9時間まで、血中にラベプラゾールナトリウムが存在することが予想され、単独で投与した場合と比較して、薬効持続時間のより長い製剤を設計することができる、そして、腸溶性製剤における腸溶性皮膜の膜厚の制御や、本発明による溶出制御製剤の溶出lag timeが異なる製剤を適宜カプセル剤に充填することにより、服用後の薬効開始時間や薬効持続時間を選択することが可能となる。

[0089] 以下に実施例および対照例の調製等について詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

[0090] 実施例1

以下の処方で素錠を製造し、中間皮膜を被覆した後に、溶出制御皮膜を被覆した。

ラベプラゾールナトリウム1.0kgにマンニトール6.72kg、クロスポビドン2.4kg、ヒドロキシプロピルセルロース0.5kgを加えて混合し、水酸化ナトリウム0.1kgを溶解したエタノール4kgを加えて造粒した。造粒した顆粒は、50°Cで20時間乾燥させ、1.5mmのスクリーンで整粒した後にクロスポビドン0.3kgとフマル酸ステアリルナトリウム0.18kg添加して混合し、ロータリー式打錠機で成錠して、1錠当たりの重量が56mgの錠剤(素錠)を得た。次に、錠剤3kgをコーティングパンに入れ、以下の処方で中間皮膜溶液を噴霧して、中間皮膜3.7mg/錠を施した。なお、中間皮膜溶液は、エチルセルロース318g、ヒドロキシプロピルセルロース540gをエタノール16.0kg中に溶解させステアリン酸マグネシウム252gをポリトロンを用いて均一に分散させて調製した。次に、パンコーティング機で中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、以下の処方で10mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠69.7mg中に、ラベプラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。なお、パルス溶出制御皮膜は、オイドラギットL100 120g、エチルセルロース480g、セチルアルコール36gをエタノール14.26kg中に溶解し、ステアリン酸マグネシウム360g、タルク90g、酸化チタン54gを配合してポリトロンを用いて均一に分散させたエタノール溶液を中間皮膜被覆錠剤に噴霧することにより形成した。

## [0091] [表1]

| 素錠             | mg/Tablet | %W/W  |
|----------------|-----------|-------|
| ラベプラゾールナトリウム   | 5.0       | 8.9   |
| D-マンニトール       | 33.6      | 60.0  |
| クロスポビドン        | 13.5      | 24.1  |
| 水酸化ナトリウム       | 0.5       | 0.9   |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 2.5       | 4.5   |
| フル酸ステアリンナトリウム  | 0.9       | 1.6   |
| 小計             | 56.0      | 100.0 |

| 中間皮膜           | mg/Tablet | %W/W  |
|----------------|-----------|-------|
| エチルセルロース       | 1.06      | 28.6  |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 1.8       | 48.6  |
| ステアリン酸マグネシウム   | 0.84      | 22.7  |
| 小計             | 3.7       | 100.0 |

| パルス溶出制御皮膜    | mg/Tablet | %W/W  |
|--------------|-----------|-------|
| オイトラギットL100  | 1.05      | 10.5  |
| エチルセルロース     | 4.21      | 42.1  |
| タルク          | 0.79      | 7.9   |
| 酸化チタン        | 0.47      | 4.7   |
| セチルアルコール     | 0.32      | 3.2   |
| ステアリン酸マグネシウム | 3.16      | 31.6  |
| 小計           | 10.0      | 100.0 |

## [0092] 実施例2

実施例1と同様に、製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方で15mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠74.7mg中に、ラベプラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。

## [0093] [表2]

| パルス溶出制御皮膜    | mg/Tablet | %W/W  |
|--------------|-----------|-------|
| オイトラギットL100  | 1.58      | 10.5  |
| エチルセルロース     | 6.32      | 42.1  |
| タルク          | 1.18      | 7.9   |
| 酸化チタン        | 0.71      | 4.7   |
| セチルアルコール     | 0.47      | 3.2   |
| ステアリン酸マグネシウム | 4.74      | 31.6  |
| 小計           | 15.0      | 100.0 |

## [0094] 実施例3

実施例1と同様に、製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方で20mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠79.7mg中に、ラベプラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。

## [0095] [表3]

| パルス溶出制御皮膜    | mg/Tablet | %W/W  |
|--------------|-----------|-------|
| オイトラギットL100  | 2.1       | 10.5  |
| エチルセルロース     | 8.42      | 42.1  |
| タルク          | 1.58      | 7.9   |
| 酸化チタン        | 0.94      | 4.7   |
| セチルアルコール     | 0.64      | 3.2   |
| ステアリン酸マグネシウム | 6.32      | 31.6  |
| 小計           | 20.0      | 100.0 |

## [0096] 実施例4

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方で10mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠69.7mg中に、ラベプラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。

なお、パルス溶出制御皮膜は、オイドラギットL100 180g、エチルセルロース480g、セチルアルコール36gをエタノール1500g中に溶解し、ステアリン酸マグネシウム360g、タルク90g、酸化チタン54gを配合してポリトロンを用いて均一に分散させたエタノール溶液を中間皮膜被覆錠剤に噴霧することにより形成した。

[0097] [表4]

| パルス溶出制御皮膜    | mg/Tablet | %W/W  |
|--------------|-----------|-------|
| オイドラギット L100 | 1.50      | 15    |
| エチルセルロース     | 4.00      | 40    |
| タルク          | 0.75      | 7.5   |
| 酸化チタン        | 0.45      | 4.5   |
| セチルアルコール     | 0.30      | 3     |
| ステアリン酸マグネシウム | 3.00      | 30    |
| 小計           | 10.0      | 100.0 |

[0098] 実施例5

実施例4と同様の方法により、中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方で15mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠74.7mg中に、ラベプラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。

[0099] [表5]

| パルス溶出制御皮膜    | mg/Tablet | %W/W  |
|--------------|-----------|-------|
| オイトラギットL100  | 2.25      | 15    |
| エチルセルロース     | 6.00      | 40    |
| タルク          | 1.13      | 7.5   |
| 酸化チタン        | 0.68      | 4.5   |
| セチルアルコール     | 0.45      | 3     |
| ステアリン酸マグネシウム | 4.50      | 30    |
| 小計           | 15.0      | 100.0 |

## [0100] 実施例6

実施例4と同様の方法により、中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方で20.5mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠80.2mg中に、ラベプラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。

## [0101] [表6]

| パルス溶出制御皮膜    | mg/Tablet | %W/W  |
|--------------|-----------|-------|
| オイトラギットL100  | 3.08      | 15    |
| エチルセルロース     | 8.20      | 40    |
| タルク          | 1.54      | 7.5   |
| 酸化チタン        | 0.92      | 4.5   |
| セチルアルコール     | 0.62      | 3     |
| ステアリン酸マグネシウム | 6.15      | 30    |
| 小計           | 20.5      | 100.0 |

## [0102] 実施例7

以下の処方で素錠を製造し、中間皮膜を被覆した後に、溶出制御皮膜を被覆した。

ラベプラゾールナトリウム2.2kgにマンニトール5.192kg、クロスポビドン3.96kg、ヒドロキシプロピルセルロース0.33kgを加えて混合し、水酸化ナトリウム0.11kgを溶解したエタノール4.4kgを加えて造粒する。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1.5mmのスクリーンで整粒後にクロスポビドン0.33kgとマル酸ステアリルナトリウム0.198kgを添加して混合し、打錠機で成錠して、1錠当たりラベプラゾールナトリウム10mgを含有する56mg重量の錠剤(素錠)を得た。次に、錠剤3kgをコーティングパンに入れ、以下の処方で中間皮膜溶液を噴霧して、中間皮膜3.7mg/錠を施した。なお、中間皮膜溶液は、エチルセルロース191g、ヒドロキシプロピルセルロース324gをエタノール9.58kg中に溶解させステアリン酸マグネシウム151gをポリトロンで均一に分散させて調製した。次に、パンコーティング機で中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、以下の処方で10mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠69.7mg中に、ラベルラゾールナトリウム10mgを含有する溶出制御製剤を得た。なお、パルス溶出制御皮膜は、オイドラギットL100 134g、エチルセルロース536g、セチルアルコール40gをエタノール13.11kg中に溶解し、ステアリン酸マグネシウム268g、タルク101g、酸化チタン60gを配合してポリトロンを用いて均一に分散させたエタノール溶液を中間皮膜被覆錠剤に噴霧することにより形成した。

[0103] [表7]

| 素錠             | mg/Tablet | %W/W  |
|----------------|-----------|-------|
| ラベプラゾールナトリウム   | 10.0      | 17.9  |
| D-マンニトール       | 23.6      | 42.1  |
| クロスポビドン        | 18.0      | 32.1  |
| 水酸化ナトリウム       | 0.5       | 0.9   |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 1.5       | 2.7   |
| フル酸ステアリルナトリウム  | 0.9       | 1.6   |
| 小計             | 56.0      | 100.0 |

| 中間皮膜           | mg/Tablet | %W/W  |
|----------------|-----------|-------|
| エチルセルロース       | 1.06      | 28.6  |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 1.8       | 48.6  |
| ステアリン酸マグネシウム   | 0.84      | 22.7  |
| 小計             | 3.7       | 100.0 |

| パルス溶出制御皮膜    | mg/Tablet | %W/W  |
|--------------|-----------|-------|
| オイルラギットL100  | 0.94      | 11.8  |
| エチルセルロース     | 3.76      | 47.1  |
| タルク          | 0.71      | 8.8   |
| 酸化チタン        | 0.42      | 5.3   |
| セチルアルコール     | 0.28      | 3.5   |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.88      | 23.5  |
| 小計           | 8.0       | 100.0 |

#### [0104] 実施例8

上記の実施例7と同様の方法により、中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgにパンコーティング機で以下の処方で8mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠67.7mg中に、ラベプラゾールナトリウム10mgを含有する溶出制御製剤を得た。なお、前記の溶出試験(1)の方法による当該溶出制御製剤の溶出試験結果を図4に示した。

#### [0105] [表8]

| パルス溶出制御皮膜    | mg/Tablet | %W/W  |
|--------------|-----------|-------|
| オイトラギットL100  | 0.86      | 10.7  |
| エチルセルロース     | 3.42      | 42.8  |
| タルク          | 0.64      | 8.0   |
| 酸化チタン        | 0.39      | 4.8   |
| セチルアルコール     | 0.13      | 1.6   |
| ステアリン酸マグネシウム | 2.57      | 32.1  |
| 小計           | 8.0       | 100.0 |

## [0106] 実施例9

以下の処方で素錠を製造し、中間皮膜を被覆した後に、溶出制御皮膜を被覆した。

ラベプラゾールナトリウム1.0kgにマンニトール3.0kg、酸化マグネシウム5.0kg、ヒドロキシプロピルセルロース0.6kg、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース0.9kgを加えて混合し、エタノール3.4Lを加えて造粒する。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1.5mmのスクリーンで整粒後に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース0.58kgとステアリン酸マグネシウム0.12kgを添加して混合し、打錠機で成錠して、1錠当たりラベプラゾールナトリウム5mgを含有する56mg重量の錠剤(素錠)を得た。中間皮膜被覆錠剤は実施例1と同様に製造して1錠59.7mgの製剤を得た。パンコーティング機で以下の処方で6mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠65.7mg中に、ラベプラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。

なお、前記の溶出試験(1)の方法による当該溶出制御製剤の溶出試験結果を図4に示した。

## [0107] [表9]

| 素錠               | mg/Tablet | %W/W  |
|------------------|-----------|-------|
| ラベプラゾールナトリウム     | 5.0       | 8.9   |
| D-マンニトール         | 15.0      | 26.8  |
| 酸化マグネシウム         | 25.0      | 44.6  |
| 低置換度ヒトキシブロビセルロース | 7.4       | 13.2  |
| ヒトキシブロビセルロース     | 3.0       | 5.4   |
| ステアリン酸マグネシウム     | 0.6       | 1.1   |
| 小計               | 56.0      | 100.0 |

| 中間皮膜         | mg/Tablet | %W/W  |
|--------------|-----------|-------|
| エチルセルロース     | 1.06      | 28.6  |
| ヒトキシブロビセルロース | 1.8       | 48.6  |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.84      | 22.7  |
| 小計           | 3.7       | 100.0 |

| パルス溶出制御皮膜    | mg/Tablet | %W/W  |
|--------------|-----------|-------|
| オイトラギットL100  | 0.77      | 12.9  |
| エチルセルロース     | 3.09      | 51.5  |
| タルク          | 0.59      | 9.9   |
| 酸化チタン        | 0.36      | 5.9   |
| セチルアルコール     | 0.59      | 9.9   |
| ステアリン酸マグネシウム | 0.59      | 9.9   |
| 小計           | 6.0       | 100.0 |

## [0108] 実施例10

実施例1と同様に、製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方で15mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠74.7mg中に、ラベプラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。なお、前記の溶出試験(1)の方による当該溶出制御製剤の溶出試験結果を図4に示した。

## [0109] [表10]

| パルス溶出制御皮膜   | mg/Tablet | %W/W  |
|-------------|-----------|-------|
| オイドラギットL100 | 1.67      | 11.1  |
| エチルセルロース    | 6.97      | 46.5  |
| 酸化チタン       | 0.76      | 5.1   |
| セチルアルコール    | 0.45      | 3.0   |
| ステアリン酸カルシウム | 5.15      | 34.3  |
| 小計          | 15        | 100.0 |

### [0110] 実施例11

以下の処方で素錠を製造し、中間皮膜を被覆した後に、溶出制御皮膜を被覆した。ラベプラゾールナトリウム2kgにマンニトール4.92kg、クロスポビドン3kgを加えて混合し、水酸化ナトリウム0.1kgを溶解したエタノール4kgを加えて造粒した。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1mmのスクリーンで整粒後にクロスポビドン0.3kgとフマル酸ステアリルナトリウム0.18kgを添加して混合し、打錠機で成錠して、1錠当たりラベプラゾールナトリウム10mgを含有する52.5mg重量の錠剤(素錠)を調製した。次に、流動層コーティング装置内で、素錠を流動させ、ヒドロキシプロピルセルロース651gをエタノール12.52kg中に溶解させステアリン酸カルシウム219gを均一に分散させた中間皮膜溶液を噴霧して、中間皮膜2.9mg/錠を施し、1錠当たりラベプラゾールナトリウム10mgを含有する55.4mg重量の中間皮膜被覆錠剤を調製した。また、別に、オイドラギットL100 1980g、エチルセルロース495g、クエン酸トリエチル446gをエタノール55kg中に溶解し、ステアリン酸カルシウム1485g、タルク372g、酸化チタン223gを配合して均一に分散させたエタノール溶液を調製し、これを流動層内で流動させた中間皮膜被覆錠剤に噴霧して8mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠63.4mg中に、ラベプラゾールナトリウム10mgを含有する溶出制御製剤を製造した。

### [0111] [表11]

| 素錠             | mg/Tablet | %W/W  |
|----------------|-----------|-------|
| ラベプラゾールナトリウム   | 10.0      | 19.0  |
| D-マンニトール       | 24.6      | 46.9  |
| 水酸化ナトリウム       | 0.5       | 1.0   |
| クロスポビドン        | 16.5      | 31.4  |
| フマル酸ステアリルナトリウム | 0.9       | 1.7   |
| 小計             | 52.5      | 100.0 |

| 中間皮膜           | mg/Tablet | %W/W  |
|----------------|-----------|-------|
| ヒドロキシプロピルセルロース | 2.17      | 74.8  |
| ステアリン酸カルシウム    | 0.73      | 25.2  |
| 小計             | 2.9       | 100.0 |

| バーカス溶出制御皮膜  | mg/Tablet | %W/W |
|-------------|-----------|------|
| オイトラキットL100 | 3.17      | 39.6 |
| エチルセルロース    | 0.79      | 9.9  |
| タルク         | 0.59      | 7.4  |
| 酸化チタン       | 0.36      | 4.5  |
| クエン酸トリエチル   | 0.71      | 8.9  |
| ステアリン酸カルシウム | 2.38      | 29.7 |

|    |     |       |
|----|-----|-------|
| 小計 | 8.0 | 100.0 |
|----|-----|-------|

## [0112] 実施例12

以下の処方で素錠を製造し、中間皮膜を被覆した後に、溶出制御皮膜を被覆した。ラベプラゾールナトリウム2kgにマンニトール4.92kg、クロスポビドン3kgを加えて混合し、水酸化ナトリウム0.1kgを溶解したエタノール4kgを加えて造粒した。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1mmのスクリーンで整粒後にクロスポビドン0.3kgとフマル酸ステアリルナトリウム0.18kgを添加して混合し、打錠機で成錠して、1錠当たりラベプラゾールナトリウム10mgを含有する52.5mg重量の錠剤(素錠)を調製した。次に、流動層コーティング装置内で、素錠を流動させ、ヒドロキシプロピルセルロース651gをエタノール12.52kg中に溶解させステアリン酸カルシウム219gを均一に分散させた中間皮膜溶液を噴霧して、中間皮膜2.9mg/錠を施し、1錠当たりラベプラゾールナトリウム10

mgを含有する55.4mg重量の中間皮膜被覆錠剤を調製した。また、別に、オイドラギットL100 2200g、エチルセルロース275g、クエン酸トリエチル446gをエタノール55kg中に溶解し、ステアリン酸カルシウム1485g、タルク372g、酸化チタン223gを配合して均一に分散させたエタノール溶液を調製し、これを流動層内で流動させた中間皮膜被覆錠剤に噴霧して8mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠63.4mg中に、ラベプラゾールナトリウム10mgを含有する溶出制御製剤を製造した。

[0113] [表12]

| 素錠             | mg/Tablet | %W/W  |
|----------------|-----------|-------|
| ラベプラゾールナトリウム   | 10.0      | 19.0  |
| D-マンニトール       | 24.6      | 46.9  |
| 水酸化ナトリウム       | 0.5       | 1.0   |
| クロスポビドン        | 16.5      | 31.4  |
| フマル酸ステアリルナトリウム | 0.9       | 1.7   |
| 小計             | 52.5      | 100.0 |

| 中間皮膜           | mg/Tablet | %W/W  |
|----------------|-----------|-------|
| ヒドロキシプロピルセルロース | 2.17      | 74.8  |
| ステアリン酸カルシウム    | 0.73      | 25.2  |
| 小計             | 2.9       | 100.0 |

| パルス溶出制御皮膜   | mg/Tablet | %W/W  |
|-------------|-----------|-------|
| オドラギットL100  | 3.52      | 44.0  |
| エチルセルロース    | 0.44      | 5.5   |
| タルク         | 0.59      | 7.4   |
| 酸化チタン       | 0.36      | 4.5   |
| クエン酸トリエチル   | 0.71      | 8.9   |
| ステアリン酸カルシウム | 2.38      | 29.7  |
| 小計          | 8.0       | 100.0 |

[0114] 実施例13

上記の実施例11と同様の方法により、中間皮膜被覆錠剤1錠55.4mgにパンコーティング機で以下の処方で6、10、14mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠中に、ラベ

プラゾールナトリウム10mgを含有する溶出制御製剤を得た。

[0115] [表13]

| パルス溶出制御皮膜   | %W/W  |
|-------------|-------|
| オイトラギットL100 | 42.5  |
| エチルセルロース    | 7.0   |
| タルク         | 7.4   |
| 酸化チタン       | 4.5   |
| ケン酸トリエチル    | 8.9   |
| ステアリン酸カルシウム | 29.7  |
| 小計          | 100.0 |

[0116] 実施例14

上記の実施例11と同様の方法により、中間皮膜被覆錠剤1錠55.4mgにパンコーティング機で以下の処方で6、10、14mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠中に、ラベラゾールナトリウム10mgを含有する溶出制御製剤を得た。

[0117] [表14]

| パルス溶出制御皮膜   | %W/W  |
|-------------|-------|
| オイトラギットL100 | 42.5  |
| エチルセルロース    | 7.0   |
| タルク         | 7.4   |
| 酸化チタン       | 4.5   |
| セタノール       | 8.9   |
| ステアリン酸カルシウム | 29.7  |
| 小計          | 100.0 |

## [0118] 実施例15

上記の実施例11と同様の方法により、中間皮膜被覆錠剤1錠55.4mgにパンコーティング機で以下の処方で6、10、14mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠中に、ラベプラゾールナトリウム10mgを含有する溶出制御製剤を得た。

## [0119] [表15]

| パルス溶出制御皮膜    | %W/W  |
|--------------|-------|
| オイドラギットL100  | 42.5  |
| エチルセルロース     | 7.0   |
| タルク          | 7.4   |
| 酸化チタン        | 4.5   |
| グリセリン脂肪酸エステル | 8.9   |
| ステアリン酸カルシウム  | 29.7  |
| 小計           | 100.0 |

## [0120] 実施例16

以下の処方で素錠を製造し、中間皮膜を被覆した後に、腸溶性皮膜を被覆した。ラベプラゾールナトリウム2.2kgにマンニトール5.192kg、クロスポビドン3.96kg、ヒドロキシプロピルセルロース0.33kgを加えて混合し、水酸化ナトリウム0.11kgを溶解したエタノール4.4kgを加えて造粒する。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1.5mmのスクリーンで整粒後にクロスポビドン0.33kgとフマル酸ステアリルナトリウム0.198kgを添加して混合し、打錠機で成錠して、1錠当たりラベルラゾールナトリウム10mgを含有する56mg重量の錠剤(素錠)を調製した。次に、流動層コーティング装置内で、素錠を流動させ、エチルセルロース191g、ヒドロキシプロピルセルロース324gをエタノール9.58kg中に溶解させステアリン酸マグネシウム151gを均一に分散させた中間皮膜溶液を噴霧して、中間皮膜3.7mg/錠を施し、1錠当たりラベプラゾールナトリウム10mg

を含有する59.7mg重量の中間皮膜被覆錠剤を調製した。また、別に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート1726g、グリセリン脂肪酸エステル172g、を80%エタノール20.8kg中に溶解し、タルク163g、黄色酸化鉄10g、酸化チタン87gを80%エタノール溶液5.2kgで均一に分散させた懸濁液を加えて腸溶コーティング液を調製し、これを流動層コーティング装置内で流動させた中間皮膜被覆錠剤に噴霧して、8.3mgの腸溶皮膜を施し、1錠67.2mg中に、ラベプラゾールナトリウム10mgを含有する腸溶性製剤を製造した。

[0121] [表16]

| 素錠             | mg/Tablet | %W/W  |
|----------------|-----------|-------|
| ラベルラゾールナトリウム   | 10.0      | 17.9  |
| D-マニトール        | 23.6      | 42.1  |
| クロススポビドン       | 18.0      | 32.1  |
| 水酸化ナトリウム       | 0.5       | 0.9   |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 1.5       | 2.7   |
| フル酸ステアリルナトリウム  | 0.9       | 1.6   |
| 小計             | 56.0      | 100.0 |

| 中間皮膜           | mg/Tablet | %W/W  |
|----------------|-----------|-------|
| エチルセルロース       | 1.06      | 28.6  |
| ヒドロキシプロピルセルロース | 1.8       | 48.6  |
| ステアリン酸マグネシウム   | 0.84      | 22.7  |
| 小計             | 3.7       | 100.0 |

| 腸溶性皮膜                  | mg/Tablet | %W/W  |
|------------------------|-----------|-------|
| ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート | 6.64      | 80.0  |
| グリセリン脂肪酸エステル           | 0.66      | 8.0   |
| タルク                    | 0.63      | 7.5   |
| 酸化チタン                  | 0.33      | 4.0   |
| 黄色酸化鉄                  | 0.04      | 0.5   |
| 小計                     | 8.0       | 100.0 |

[0122] 上記実施例に係る溶出制御製剤の顕著な優れた効果を示す為に、以下に対照例を挙げる。

#### 対照例1

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方(ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方)で5mgの皮膜を施し、1錠64.7mg中にラベプラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

[0123] [表17]

| 皮膜            | mg/Tablet | %W/W  |
|---------------|-----------|-------|
| オイド・ラキット L100 | 2.00      | 40    |
| エチルセルロース      | 2.00      | 40    |
| タルク           | 0.38      | 7.5   |
| 酸化チタン         | 0.23      | 4.5   |
| セバルアルコール      | 0.40      | 8     |
| 小計            | 5.0       | 100.0 |

[0124] 対照例2

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方(ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方)で10mgの皮膜を施し、1錠69.7mg中にラベプラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

[0125] [表18]

| 皮膜          | mg/Tablet | %W/W  |
|-------------|-----------|-------|
| オイトラキットL100 | 4.0       | 40    |
| エチルセルロース    | 4.0       | 40    |
| タルク         | 0.76      | 7.5   |
| 酸化チタン       | 0.46      | 4.5   |
| セチルアルコール    | 0.8       | 8     |
| 小計          | 10.0      | 100.0 |

## [0126] 対照例3

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方(ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方)で5mgの皮膜を施し、1錠64.7mg中にラベプラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

## [0127] [表19]

| 皮膜          | mg/Tablet | %W/W  |
|-------------|-----------|-------|
| オイトラキットL100 | 0.77      | 15.4  |
| エチルセルロース    | 3.08      | 61.5  |
| タルク         | 0.58      | 11.5  |
| 酸化チタン       | 0.35      | 6.9   |
| セチルアルコール    | 0.23      | 4.6   |
| 小計          | 5.0       | 100.0 |

## [0128] 対照例4

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の

処方(ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方)で15mgの皮膜を施し、1錠74.7mg中にラベプラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

[0129] [表20]

| 皮膜          | mg/Tablet | %W/W  |
|-------------|-----------|-------|
| オイドラギットL100 | 6.0       | 42.1  |
| エチルセルロース    | 6.0       | 42.1  |
| タルク         | 1.125     | 7.9   |
| 酸化チタン       | 0.675     | 4.7   |
| セチルアルコール    | 1.20      | 3.2   |
| 小計          | 15.0      | 100.0 |

[0130] 対照例5

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方(ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方)で20mgの皮膜を施し、1錠79.7mg中にラベプラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

[0131] [表21]

| 皮膜          | mg/Tablet | %W/W  |
|-------------|-----------|-------|
| オイドラギットL100 | 8.0       | 42.1  |
| エチルセルロース    | 8.0       | 42.1  |
| タルク         | 1.5       | 7.9   |
| 酸化チタン       | 0.9       | 4.7   |
| セチルアルコール    | 1.6       | 3.2   |
| 小計          | 20.0      | 100.0 |

## [0132] 対照例6

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方(ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方)で25mgの皮膜を施し、1錠84.7mg中にラベプラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

## [0133] [表22]

| 皮膜          | mg/Tablet | %W/W  |
|-------------|-----------|-------|
| オト'タキットL100 | 10.0      | 42.1  |
| エチルセルロース    | 10.0      | 42.1  |
| タルク         | 1.875     | 7.9   |
| 酸化チタン       | 1.125     | 4.7   |
| セチルアルコール    | 2.0       | 3.2   |
| 小計          | 25.0      | 100.0 |

## [0134] 対照例7

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方(ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方)で30mgの皮膜を施し、1錠89.7mg中にラベプラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

## [0135] [表23]

| 皮膜         | mg/Tablet | %W/W  |
|------------|-----------|-------|
| オトロキットL100 | 12.0      | 42.1  |
| エチルセルロース   | 12.0      | 42.1  |
| タルク        | 2.25      | 7.9   |
| 酸化チタン      | 1.35      | 4.7   |
| セチルアルコール   | 2.4       | 3.2   |
| 小計         | 30.0      | 100.0 |

## 産業上の利用可能性

[0136] 本発明によれば、酸に不安定な生理活性物質を含有する溶出制御製剤、とりわけ、パルス溶出製剤において、溶出lag timeおよび経時的溶出率の変動が少なく、かつ、溶出特性の確実性が高い製剤が実現できる。さらに、腸溶性製剤と、本発明による溶出制御製剤とをカプセルに充填したカプセル剤は、薬効持続時間のより長い製剤の設計を可能とする。

## 図面の簡単な説明

[0137] [図1]図1は、本発明に係る溶出制御製剤の概略断面図を示す。

[図2]図2は、本発明による実施例1ー実施例3の溶出制御製剤におけるラベプラゾールナトリウムの溶出試験(1)により評価した結果を示す。

[図3]図3は、本発明により実施例4ー実施例7の溶出制御製剤におけるラベプラゾールナトリウムの溶出試験(1)により評価した結果を示す。

[図4]図4は、本発明による実施例8ー実施例10の溶出制御製剤におけるラベプラゾールナトリウムの溶出試験(1)により評価した結果を示す。

[図5]図5は、本発明における対照例1ー対照例3の溶出制御製剤におけるラベプラゾールナトリウムの溶出試験(1)により評価した結果を示す。

[図6]図6は、本発明による実施例1ー実施例6の溶出制御製剤におけるラベプラゾ

ールナトリウムの溶出試験(1)において、溶出制御皮膜量と溶出lag timeとの相関関係を示す。

[図7]図7は、溶出試験(2)と溶出試験(1)により評価した、本発明による実施例11および12の溶出lag timeの結果を示す。

[図8]図8は、本発明による実施例1～3の溶出制御製剤における、試験開始前と60℃、2週間保存後の溶出lag timeとの比較結果を示す。

[図9]図9は、本発明による実施例1～3と対照例4～7における、pH6.8溶出試験液およびpH8溶出試験液における溶出lag timeの結果を示す。

[図10]図10は、本発明による実施例11および12における、pH6.8溶出試験液およびpH8溶出試験液における溶出lag timeの結果を示す。

[図11]図11は、本発明による実施例1～3と実施例13～15における、外観試験の目視観察の結果を示す。

[図12]図12は、本発明による実施例13から15の溶出制御製剤における、製造当初と60℃、1週間保存後の溶出lag timeとの比較結果を示す。

[図13]図13は、ビーグル犬において、本発明による実施例11および12の溶出制御製剤を投与した後の、ラベプラゾールナトリウムの血中濃度の変化の結果を示す。

[図14]図14は、本発明による溶出制御製剤におけるin vitroとin vivoの相関性に関する図である。

[図15]図15は、実施例16にて得られた溶出lag timeの結果を示す。

[図16]図16は、実施例16による腸溶性製剤をビーグル犬に投与した場合、ラベプラゾールナトリウムの血中濃度の変化を示す図である。

## 請求の範囲

- [1] 1) 酸に不安定な生理活性物質および崩壊剤を含有する核と、  
2) 前記核を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを含有する溶出制御皮膜と、  
を含む溶出制御製剤。
- [2] 前記溶出制御皮膜は、可塑剤をさらに含有する、請求項1に記載の溶出制御製剤。  
。
- [3] 前記核は、アルカリ性添加剤をさらに含有する、請求項1または2記載の溶出制御製剤。
- [4] 前記核と前記溶出制御皮膜との間に、不活性な中間皮膜をさらに含む、請求項1ないし3のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [5] 前記溶出制御製剤は、パルス溶出製剤である、請求項1ないし4のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [6] 前記崩壊剤は、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、請求項1ないし5のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [7] 前記水不溶性高分子は、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS(オイドラギットRS)およびシェラックからなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、請求項1ないし6のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [8] 前記腸溶性高分子は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL、オイドラギットS)およびメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー(オイドラギットLD)からなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、請求項1ないし7のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [9] 前記脂溶性ワックスは、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、カルナウバロウおよび硬化油からなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、請求項1ないし8のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [10] 前記水不溶性高分子は、エチルセルロースであり、前記腸溶性高分子は、メタクリ

ル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラギットL、オイドラギットS)であり、前記脂溶性ワックスは、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムである、請求項1ないし9のうちいずれか1項記載の溶出制御製剤。

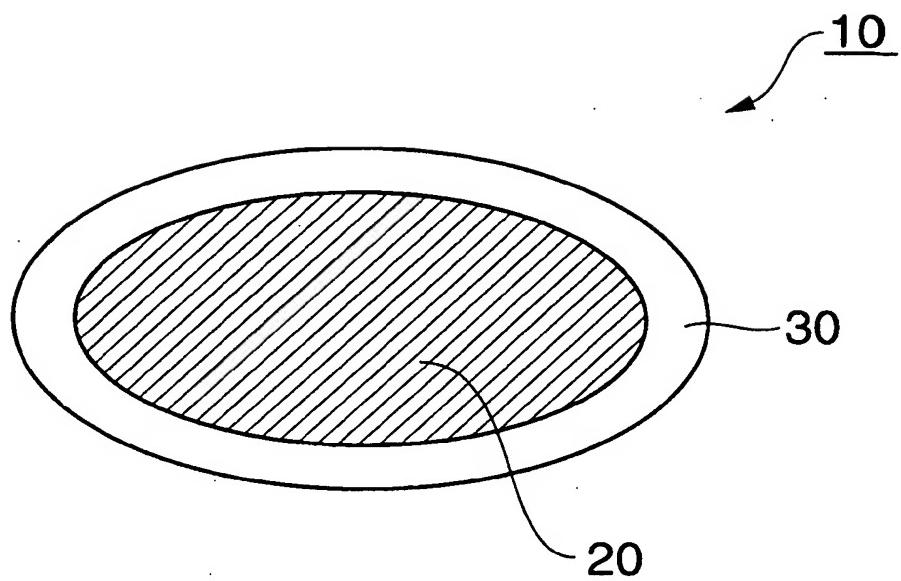
- [11] 前記可塑剤は、クエン酸トリエチル、セチルアルコールおよびグリセリン脂肪酸エステルおよびプロピレングリコールからなる群から選ばれる少なくとも1種類以上である、請求項2ないし10のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [12] 前記溶出制御皮膜中の前記水不溶性高分子と前記腸溶性高分子の合計配合量が、前記溶出制御皮膜の重量に対して、40～90重量%である、請求項1ないし11のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [13] 前記溶出制御皮膜中の前記脂溶性ワックスの配合量が、前記溶出制御皮膜の重量に対して、10～60重量%である、請求項1ないし12の何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [14] 前記溶出制御皮膜中の前記水不溶性高分子の配合量が、前記溶出制御皮膜中の前記水不溶性高分子と前記腸溶性高分子の合計配合量に対して、3.0～95重量%である、請求項1ないし13のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [15] 前記溶出制御皮膜中の前記可塑剤の配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、0.1～20重量%である、請求項2ないし14のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [16] 前記酸に不安定な生理活性物質は、ベンズイミダゾール系化合物またはその生理学的に許容される塩である、請求項1ないし15のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [17] 前記ベンズイミダゾール系化合物またはその生理学的に許容される塩は、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾール、エソメプラゾールまたはその生理学的に許容される塩である、請求項16に記載の溶出制御製剤。
- [18] 前記ベンズイミダゾール系化合物またはその生理学的に許容される塩は、ラベプラゾールナトリウムである請求項16または17に記載の溶出制御製剤。
- [19] 前記アルカリ性添加剤は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、水酸化マグネシウムおよび水酸化カルシウムからなる群から選ばれる

少なくとも1種類以上である、請求項3ないし18のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。

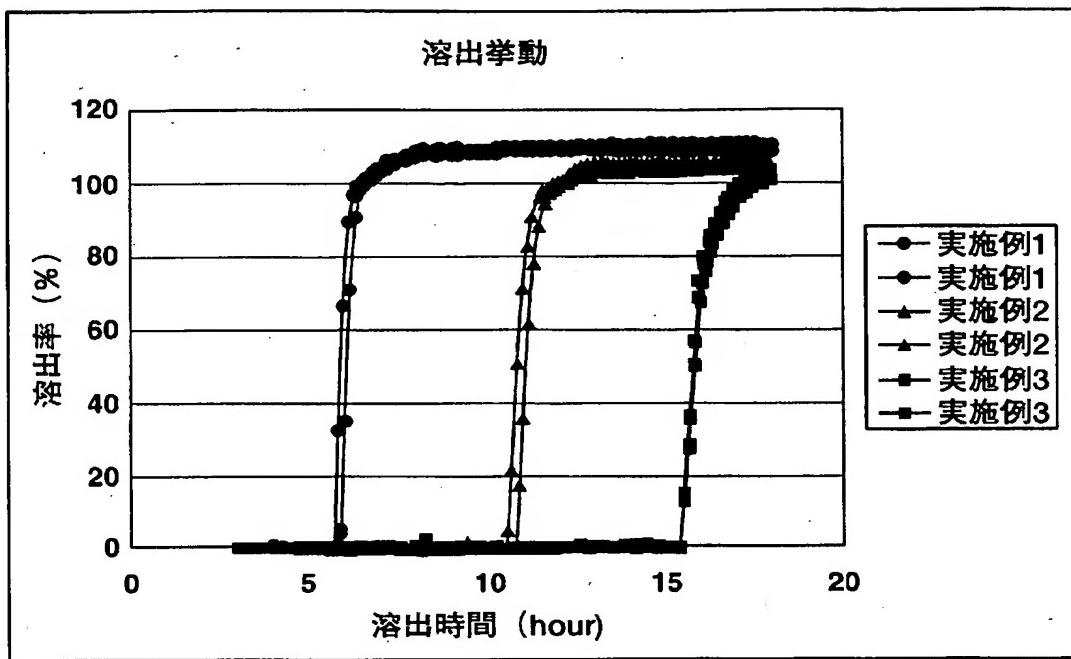
- [20] 前記溶出制御製剤は、錠剤、顆粒剤または細粒剤である、請求項1ないし19のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤。
- [21] 請求項1ないし20のうち何れか1項に記載の溶出制御製剤と、酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性皮膜を被覆してなる腸溶性製剤と、  
を含むカプセル剤。
- [22] 請求項1ないし21のうち何れか1項に記載の溶出制御製剤と、酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性皮膜を被覆してなる腸溶性製剤と、  
を、同一の包装容器内に含む製剤包装品。
- [23] 請求項21記載のカプセル剤を、包装容器内に含む製剤包装品。
- [24] 前記包装が、分包装またはブリスター包装である、請求項22または23に記載の製剤包装品
- [25] 酸に不安定な生理活性物質および崩壊剤を含有する核に、前記核を被覆する皮膜を形成するように、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスの混合物を含む溶液を噴霧して溶出制御皮膜を形成する工程、  
を含む、溶出制御製剤の製造方法。
- [26] 前記溶出制御皮膜は、可塑剤をさらに含有する、請求項25に記載の溶出制御製剤の製造方法。
- [27] 前記核は、アルカリ性添加剤をさらに含有する、請求項25または26に記載の溶出制御製剤の製造方法。
- [28] 前記核と前記溶出制御皮膜との間に、不活性の中間皮膜を形成する工程、  
をさらに含む、請求項25ないし27のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤の製造方法。
- [29] 前記溶出制御製剤は、パルス溶出製剤である、請求項25ないし28のうち何れか一項に記載の溶出制御製剤の製造方法。

[30] 酸に不安定な生理活性物質および崩壊剤を含有する核に、水不溶性高分子、腸溶性高分子および脂溶性ワックスを含有する溶出制御皮膜を被覆することにより、溶出lag timeの変動を少なくなるように溶出を制御する方法。

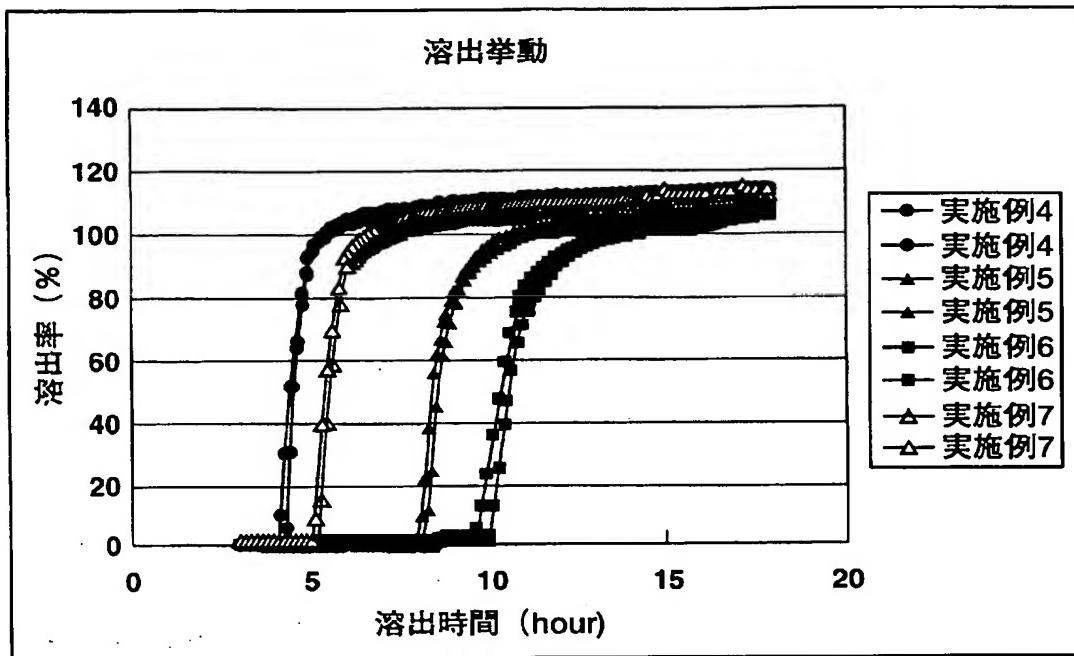
[図1]



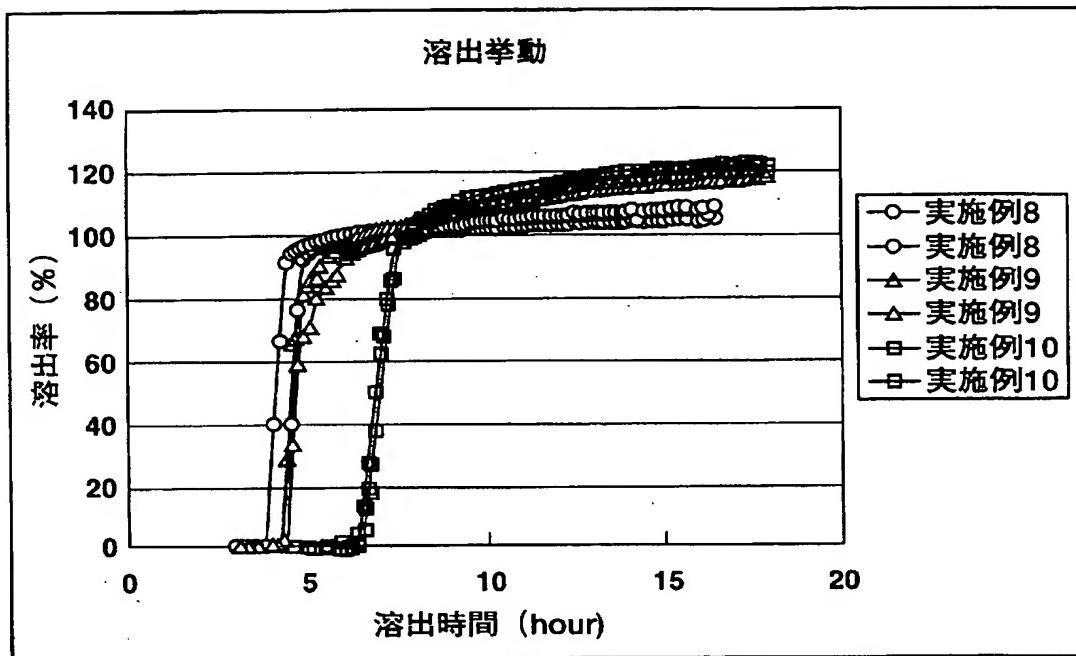
[図2]



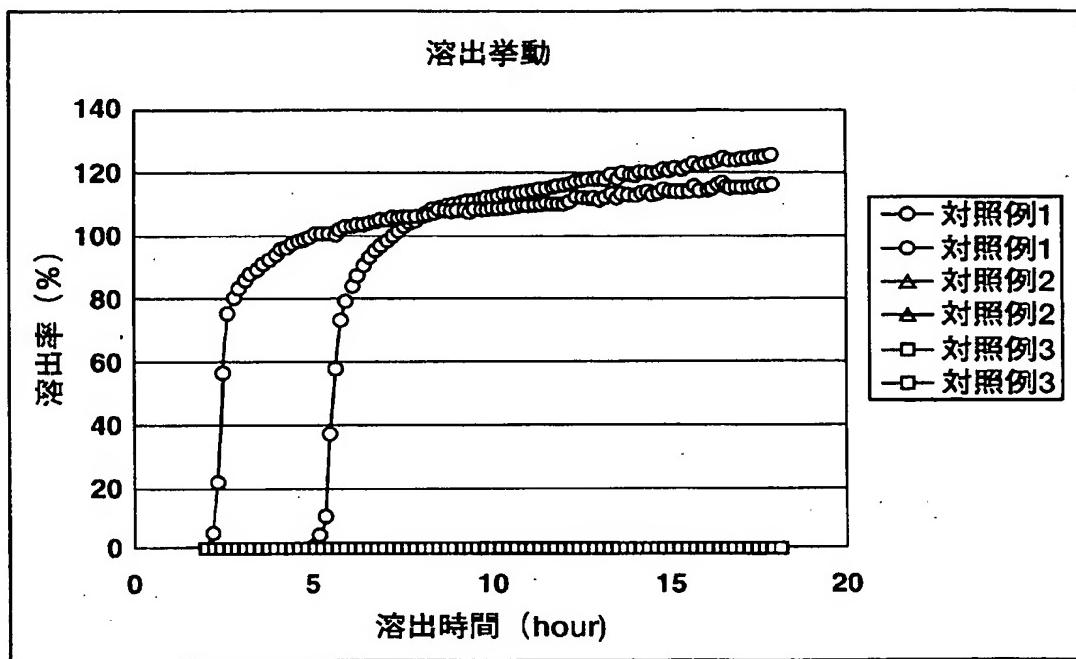
[図3]



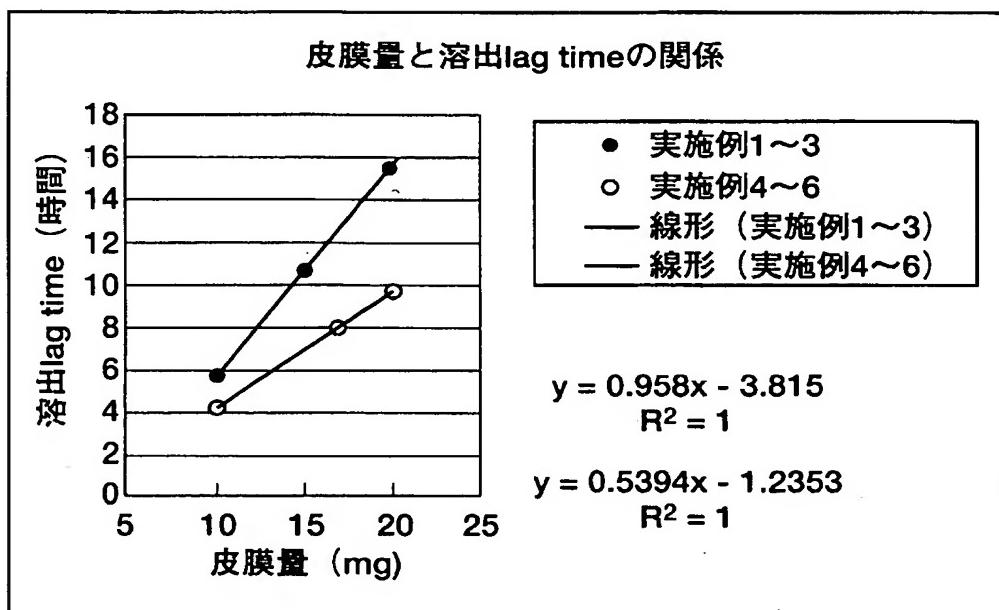
[図4]



[図5]



[図6]



[図7]

## 溶出lag time (時間)

| サンプル | 実施例 11  |         | 実施例 12  |         |
|------|---------|---------|---------|---------|
|      | 溶出試験(2) | 溶出試験(1) | 溶出試験(2) | 溶出試験(1) |
| 1    | 4.17    | 1.67    | 3.33    | 1.17    |
| 2    | 4.17    | 1.67    | 3.33    | 1.00    |
| 3    | 4.17    | 1.83    | 3.50    | 1.00    |
| 4    | 4.33    | 1.83    | 3.33    | 1.17    |
| 5    | 4.17    | 1.67    | 3.33    | 1.00    |
| 6    | 4.17    | 1.83    | 3.33    | 1.17    |
| 平均   | 4.20    | 1.75    | 3.36    | 1.09    |

[図8]

|                             | 実施例 1 | 実施例 2 | 実施例 3 |
|-----------------------------|-------|-------|-------|
| 試験開始前の溶出lag time (時間)       | 5.75  | 10.59 | 15.33 |
| 60°C 2週間保管後の溶出lag time (時間) | 5.34  | 10.50 | 14.84 |

[図9]

## pH 6.8及びpH 8の溶出試験液を用いた場合の溶出lag time (時間)

|               | 実施例 1 | 実施例 2 | 実施例 3 | 対照例 4 | 対照例5 | 対照例 6 | 対照例 7 |
|---------------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|
| 試験液<br>pH 6.8 | 5.8   | 10.6  | 15.3  | 5.1   | 10.1 | 14.8  | 17.1  |
| 試験液pH 8       | 4.0   | 8.5   | 12.5  | 1.0   | 1.0  | 2.0   | 2.9   |

[図10]

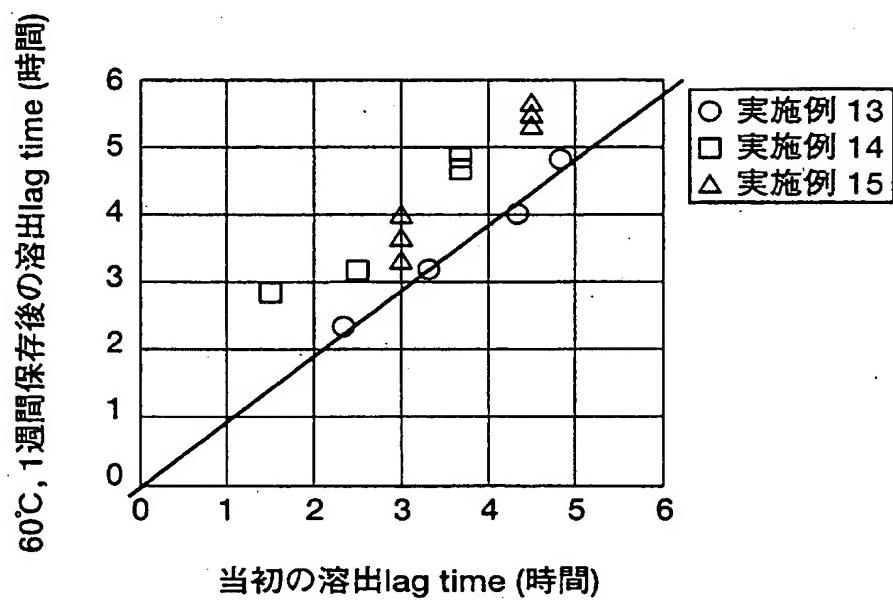
## 溶出lag time (時間)

| サンプル | 実施例 11 |      | 実施例 12 |      |
|------|--------|------|--------|------|
|      | pH 6.8 | pH 8 | pH 6.8 | pH 8 |
| 1    | 1.67   | 0.67 | 1.17   | 0.50 |
| 2    | 1.67   | 0.50 | 1.00   | 0.50 |
| 3    | 1.83   | 0.67 | 1.00   | 0.50 |
| 4    | 1.83   | 0.50 | 1.17   | 0.50 |
| 5    | 1.67   | 0.67 | 1.00   | 0.50 |
| 6    | 1.83   | 0.67 | 1.17   | 0.50 |
| 平均   | 1.75   | 0.61 | 1.09   | 0.50 |

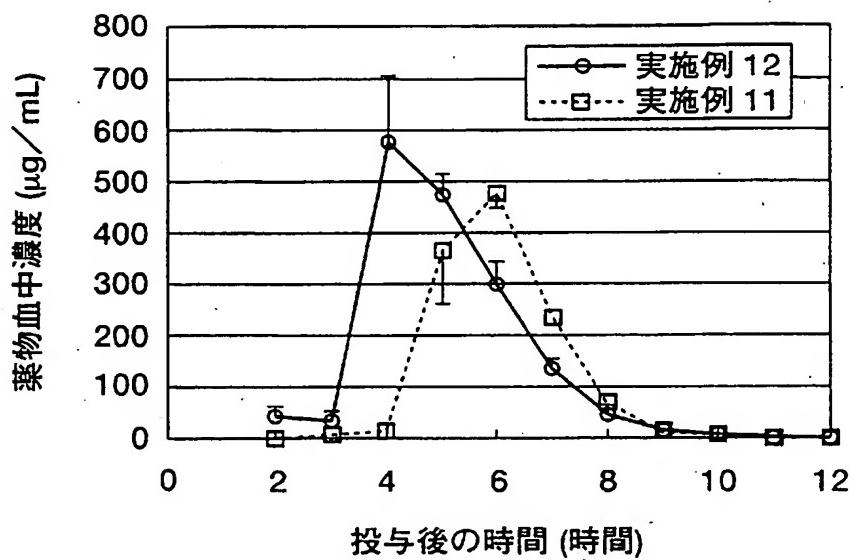
[図11]

|        | 皮膜量  | 3日後   | 5日後   | 7日後   | 10日後  | 14日後  |
|--------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 実施例 1  | 10mg |       |       |       |       | —     |
| 実施例 2  | 15mg |       |       |       |       | —     |
| 実施例 3  | 20mg |       |       |       |       | —     |
| 実施例 13 | 6mg  | —     | —     | —     | —     | —     |
|        | 10mg | —     | —     | —     | —     | —     |
|        | 14mg | —     | —     | —     | —     | —     |
| 実施例 14 | 6mg  | 割れ10T | 割れ10T | 割れ10T | 割れ10T | 割れ10T |
|        | 10mg | —     | 割れ10T | 割れ10T | 割れ10T | 割れ10T |
|        | 14mg | —     | —     | 割れ3T  | 割れ10T | 割れ10T |
| 実施例 15 | 6mg  | —     | —     | 割れ10T | 割れ10T | 割れ10T |
|        | 10mg | —     | —     | —     | 割れ6T  | 割れ6T  |
|        | 14mg | —     | —     | —     | —     | —     |

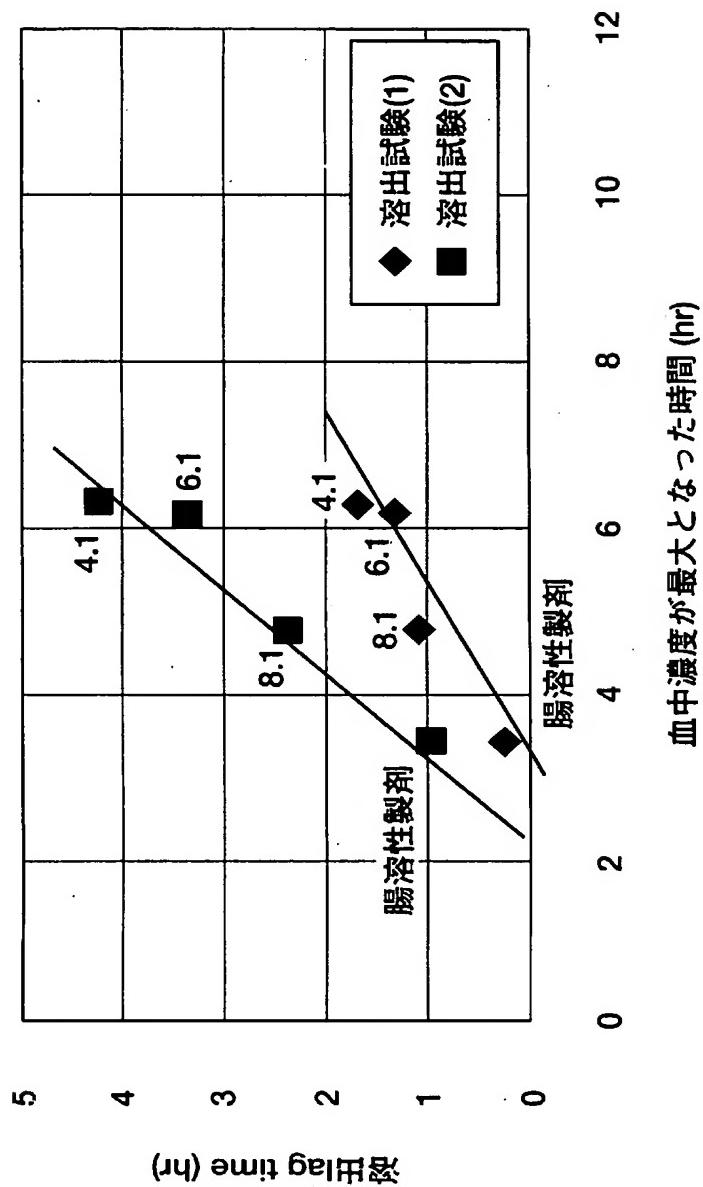
[図12]



[図13]



[図14]

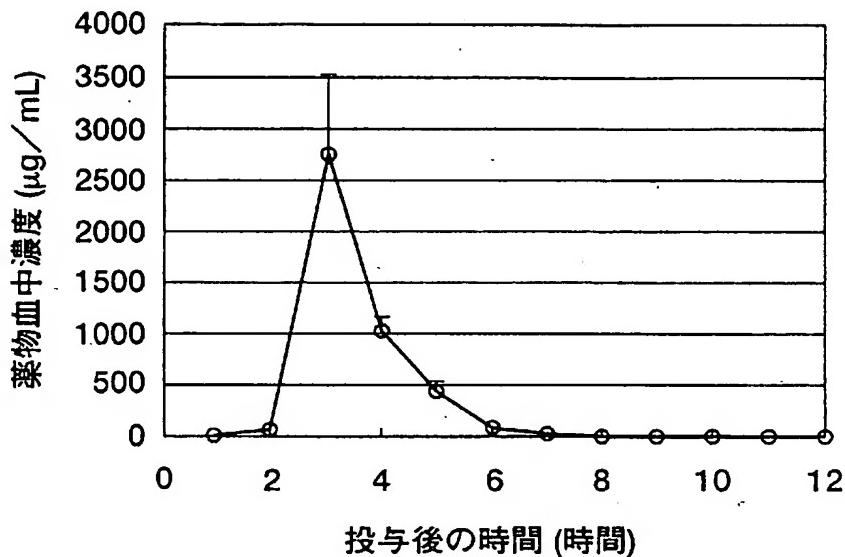


[図15]

## 溶出lag time (時間)

| サンプル | 実施例 16  |         |
|------|---------|---------|
|      | 溶出試験(2) | 溶出試験(1) |
| 1    | 0.92    | 0.08    |
| 2    | 0.92    | 0.08    |
| 3    | —       | 0.08    |
| 平均   | 0.92    | 0.08    |

[図16]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005217

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/4439, 9/14, 9/36, 9/62, 47/06, 47/10, 47/12, 47/14,  
47/32, 47/38, A61P1/04, C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/4439, 9/14, 9/36, 9/62, 47/06, 47/10, 47/12, 47/14,  
47/32, 47/38, A61P1/04, C07D401/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2005 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2005 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2005 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.              |
|-----------|--|------------------------------------|
| X         | JP 8-506802 A (Andurukkusu famasutikaruzu, Inc.),<br>23 July, 1996 (23.07.96),<br>Full text<br>& WO 94/12160 A1 & EP 585418 A1                             | 1,5,7-10,<br>12-14,20,25,<br>29-30 |
| Y         | WO 03/43661 A1 (Eisai Co., Ltd.),<br>30 May, 2003 (30.05.03),<br>Claims 1 to 20; example 1<br>& EP 1454634 A1 & CA 2466726 A                               | 1-30                               |
| Y         | JP 2001-55322 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.),<br>27 February, 2001 (27.02.01),<br>Claims 1 to 13; Par. Nos. [0031] to [0032];<br>example 1<br>(Family: none) | 1-2,5-15,<br>20-26,29-30           |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

|   |     |  |
|---|-----|--|
| * Special categories of cited documents:  | "T" | later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "X" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date   | "Y" | document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" | document member of the same patent family  |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  |     |  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |     |  |

Date of the actual completion of the international search  
18 April, 2005 (18.04.05)Date of mailing of the international search report  
10 May, 2005 (10.05.05)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005217

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y         | JP 2000-128779 A (Mitsui Chemicals, Inc.),<br>09 May, 2000 (09.05.00),<br>Claims 1 to 12; Par. No. [0070]<br>(Family: none) | 1-30                  |

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/4439, 9/14, 9/36, 9/62, 47/06, 47/10, 47/12, 47/14, 47/32, 47/38, A61P1/04, C07D401/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/4439, 9/14, 9/36, 9/62, 47/06, 47/10, 47/12, 47/14, 47/32, 47/38, A61P1/04, C07D401/12

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

|             |            |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報   | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2005年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2005年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2005年 |

## 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号                     |
|-----------------|---|--------------------------------------|
| X               | JP 8-506802 A (アンドウルックス ファーマスティカルズ, イン<br>コーポレイテッド) 1996.07.23, 全文 & WO 94/12160 A1 & EP 585418<br>A1 | 1, 5, 7-10, 12-14<br>, 20, 25, 29-30 |
| Y               | WO 03/43661 A1 (エーザイ株式会社) 2003.05.30, 請求の範囲 1 —<br>20, 実施例 1 & EP 1454634 A1 & CA 2466726 A           | 1-30                                 |
| Y               | JP 2001-55322 A (田辺製薬株式会社) 2001.02.27, 請求項 1 — 13,<br>【0031】～【0032】，実施例 1 (ファミリーなし)                   | 1-2, 5-15,<br>20-26, 29-30           |

■ C欄の続きにも文献が列挙されている。

□ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す  
もの「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日  
以後に公表されたもの「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行  
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用す  
る文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって  
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論  
の理解のために引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明  
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以  
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに  
よって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

18.04.2005

## 国際調査報告の発送日

10.5.2005

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官（権限のある職員）

4C 3229

榎本 佳予子

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                  |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| Y                     | JP 2000-128779 A (三井化学株式会社) 2000.05.09, 請求項 1 - 1<br>2, 【0070】 (ファミリーなし) | 1-30             |